

АННОТАЦИЯ

диссертации на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности «6D060600 - Химия»

Сатпаева Жанаркуль Болсынбековна

Направленный синтез новых биологически активных веществ на основе гидразидов *o*- и *n*-гидроксибензойных кислот

Диссертационная работа посвящена синтезу и поиску новых биологически активных соединений на основе гидразидов *o*- и *n*-гидроксибензойных кислот; установлению закономерностей механизмов реакции их гетероциклизации и выявлению взаимосвязи «химическая структура-биоактивность». Строение синтезированных новых соединений установлено современными физико-химическими методами - ИК-, ЯМР ^1H - и ^{13}C -спектроскопии, а также данными двумерной спектроскопии ЯМР COSY (^1H - ^1H) и HMQC (^1H - ^{13}C), элементного и рентгеноструктурного анализа с определением параметров кристаллической решетки веществ.

Актуальность темы исследования. В настоящее время для фармацевтической промышленности нашей республики с особой актуальностью встает проблема поиска и создания широкого спектра биологически активных веществ с антибактериальными и противовирусными свойствами. При этом ключевая роль принадлежит так называемым функционализированным органическим веществам и материалам с определенным комплексом свойств, отвечающих требованиям самых различных областей возможного практического применения в медицине.

Несмотря на широкую популярность гидразидов в медицине как антибактериальных препаратов, поиск их новых биоактивных производных продолжается. К настоящему времени запатентовано достаточно большое количество производных гидразидов *o*- и *n*-гидроксибензойных кислот, однако структурные особенности и широта спектра их антибактериальных и противовирусных свойств, позволяет использовать их как строительные блоки для получения новых классов фармакологически активных соединений.

Этот поиск необходим, поскольку одними из основных причин, снижающих эффективность лечения, являются первичная лекарственная устойчивость возбудителя и токсико-аллергические реакции, вызванные препаратами при длительном лечении и ограничении контроля за соблюдением режима химиотерапии. Проблема лекарственной устойчивости появилась одновременно с внедрением в практику антибиотиков и химиопрепаратов. Лекарственная устойчивость микроорганизмов с каждым годом эволюционируют практически ко всем имеющимся противовирусным и противобактериальными препаратом и это является закономерным явлением. Такие исследования являются составной частью Программы ВОЗ по борьбе с различной инфекцией. Эта важная социальная проблема требует постоянного поиска и расширения арсенала новых высокоэффективных и низкотоксичных лекарственных препаратов.

В связи с важностью этой проблемы возрастают также научно-экспериментальные требования к разработке методов синтеза и поиску новых потенциально физиологически активных лекарственных субстратов.

Исследования, связанные с синтезом БАС на основе гидразина и производных гидроксibenзойных кислот, которые, как известно, являются структурными звеньями многочисленных синтетических фармактивных веществ являются в практическом плане интересным.

Все вышеизложенное определяет актуальность и перспективность разработки новых направлений синтеза биоактивных производных гидразидов *o*- и *n*-гидроксibenзойных кислот, установления их строения, изучения структурных особенностей и реакционной способности, а также оценки их биологической активности. В настоящее время всё еще имеется широкий спектр возможностей по модификации гидразидов и, соответственно, перспективы для пополнения этого интересного класса соединений новыми производными.

Степень разработанности проблемы. Производные гидразидов изучаются в различных школах органической химии и привлекают внимание многих исследователей, занимающихся поиском новых противовирусных, антибактериальных и противотуберкулезных препаратов. Достижения в области химии гидразида и его производных обобщены в ряде монографий и обзорных статьях (А.П. Греков (1966), В.Э. Колла (1976), И.С. Бердинский (1976), Ю.П. Китаев (1977), В.О. Козьмина (1993), И.И. Семина (2002), А.К. Брель, С.В. Лисина (2007)). В Казахстане исследования в области синтеза и изучение свойств производных гидразидов проводятся в Институте химических наук им. А.Б. Бектурова МОН РК (К.Д. Пралиев, К.Б. Ержанов), Институте органического синтеза и углехимии РК (С.Д. Фазылов, О.А. Нуркенов). Класс гидразина является неисчерпаемым источником для создания уникальных фармакологически активных соединений с разным строением и с широким ассортиментом биоактивности. Одним из важных актуальных проблем фармацевтической химии является получение водорастворимых лекарственных препаратов и обеспечения пролонгированности препарата в желудочно-кишечном тракте организма с олигомерами натурального крахмала. В этом направлении разработка методов получения супрамолекулярных комплексов гидразидов будет способствовать решению выше указанных проблем. Исследования в данном направлении появились в Карагандинском университете имени Е.А. Букетова в лаборатории органической химии и полимеров под руководством член-корреспондента НАН РК Буркеева М.Ж. и академика НАН РК Фазылова С.Д. Создание новых наноструктурированных супрамолекулярных комплексов водорастворимых биоактивных веществ, изучение их физико-химических свойств и взаимосвязи «структура-биоактивность» в настоящее время является новым научным направлением в фармацевтической химии.

Связь с работы с планом государственных научных программ. Данная работа является частью исследований, выполняемых в рамках грантовых проектов: «Разработка научных основ и эффективных методов синтеза новых полифункциональных пиридиновых соединений с целью

поиска на их основе потенциальных биологически активных веществ для медицины» на 2015-2017 гг. (№ гос. регистрации АР05131054).

Цель диссертационного исследования заключается в разработке новых путей методов синтеза, в изучении реакционной способности функционально-замещенных производных гидразидов *o*- и *n*-гидроксibenзойных кислот, исследование механизмов реакций их образования, а также всестороннем изучении их строения и проведении биологических испытаний синтезированных соединений на антибактериальную, антиоксидантную, антимикробную и др. виды активности.

В рамках поставленной цели решались следующие задачи:

1. Поиск и разработка методов получения и оптимальных условий синтеза новых гидразонов, тиосемикарбазидов, S,N-гетероциклов и их водорастворимых циклодекстриновых комплексов на основе гидразидов *o*- и *n*-гидроксibenзойных кислот, исследование механизмов реакций их образования.

2. Изучение строения синтезированных соединений методами ИК-, ЯМР ^1H - и ^{13}C -спектроскопии, элементного и рентгеноструктурного анализа, а также данными двумерной спектроскопии ЯМР COSY (^1H - ^1H) и HMQC (^1H - ^{13}C). Описание комплексных соединений с олигомерами методом ТГ/ДСК.

3. Компьютерное биопрогнозирование гипотетических свойств молекул по программе PASS для отбора наиболее перспективных фармакологически активных производных гидразидов *o*- и *n*-гидроксibenзойных кислот и наработка их для расширенных биоиспытаний.

4. Проведение биологических испытаний синтезированных соединений для выявления закономерностей взаимосвязи «структура-биоактивность».

Объектом исследования являются гидразиды *o*- и *n*-гидроксibenзойных кислот, гидразоны, тиосемикарбазиды, продукты гетероциклизации тиосемикарбазидов, циклодекстрины.

Предметом исследования является разработка методов синтеза и изучение новых производных гидразидов *o*- и *n*-гидроксibenзойных кислот, синтез их олигомерных водорастворимых комплексов, а также установление структуры синтезированных соединений.

Научная новизна работы:

– впервые синтезированы ранее неописанные гидразоновые, тиосемикарбазидные, 1,3,4-тиадиазол, 1,2,4-триазол-тионные производные гидразидов *o*- и *n*-гидроксibenзойных кислот различной структуры;

– синтезированы супрамолекулярные комплексы включения гидразидов и гидразоновых производных *o*- и *n*-гидроксibenзойных кислот с природными циклодекстринами, методом ТГ/ДСК определены их характеристики;

– методами ИК-, ЯМР ^1H - и ^{13}C -спектроскопии, элементного анализа, а также данными двумерной спектроскопии ЯМР COSY (^1H - ^1H) и HMQC (^1H - ^{13}C) описаны структурные данные синтезированных соединений;

– рассчитаны квантово-химические параметры молекулы в сравнении с экспериментальными данными РСА;

– пространственные строения синтезированных кристаллических 5-ти соединений подтверждены методом РСА, C_{if}-файлы новых соединений депонированы в Кембриджском банке кристаллоструктурных данных;

– проведены биологические скрининговые исследования синтезированных соединений на противобактериальную, антирадикальную и ингибирующую активности, среди синтезированных соединений выявлены ряд веществ, которые обладают высокими практически полезными свойствами.

Практическая значимость. В результате диссертационного исследования осуществлен синтез 47 новых производных гидразидов *o*- и *n*-гидроксibenзойных кислот, из которых 32 соединения прошли скрининговые испытания на различные виды биологической активности. Среди синтезированных производных найдены 4 соединения с выраженной антиоксидантной активностью, 3 из которых были запатентованы: 1 Патент на изобретение №32855 от 14.05.2018 года; 1 Патент на полезную модель №4696 от 19.02.2020 года. Три соединения обладают умеренно-выраженной антимикробной активностью (Приложения А); еще 3 соединения проявили слабое антирадикальное действие (Приложение Б); 4 соединения подавляют активность эластазы нейтрофилов (Приложение В).

Личный вклад автора заключается в проведении анализа и обобщений литературных данных, осуществлении экспериментальных исследований по синтезу новых гидразидных производных *o*- и *n*-гидроксibenзойных кислот, интерпретации и обобщении полученных результатов и наработке веществ для проведения биоскрининга.

Методологическая база исследования. В диссертационной работе использованы современные физико-химические методы, такие как, ИК-, ЯМР ¹H- и ¹³C-спектроскопия, данные двумерной спектроскопии ЯМР COSY (¹H-¹H) и HMQC (¹H-¹³C), ДГ/ДСК, элементный и рентгеноструктурный анализ, квантово-химические расчеты, молекулярный докинг, а также методы прогнозирования биологической активности PASS и экспериментального биоскрининга новых синтезированных соединений.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

– впервые синтезированы ранее неописанные гидразоновые, тиосемикарбазидные, 1,3,4-тиадиазол, 1,2,4-триазол-тионные производные гидразидов *o*- и *n*-гидроксibenзойных кислот;

– установленные закономерности реакционной способности и механизмы гетероциклизации тиосемикарбазидов *o*- и *n*-гидроксibenзойных кислот, а также особенности строения их циклических производных - 1,2,4-триазол-3-тионы и 1,3,4-тиадиазола;

– результаты целенаправленного синтеза гликозилсодержащих тиосемикарбазидных производных;

– условия синтеза олигомерных β-циклодекстриновых комплексов включения гидразидных производных;

– результаты испытаний на антирадикальную (антиоксидантную) и антивирусную активность ряда синтезированных соединений.

Достоверность и обоснованность результатов и выводов обусловлена комплексным использованием современных физико-химических методов

исследования, таких как, элементный анализ, ИК-спектроскопия, одномерная и двумерная ЯМР¹H-спектроскопия COSY, НМРС, рентгеноструктурный анализ применявшихся для определения структуры, индивидуальности и конформационные особенности синтезированных соединений. Практические полезные свойства биоактивных веществ выявленных при биоскрининге подтверждают обоснованность научных результатов.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы представлены на международных конференциях «Наука, образование и производство в условиях Четвертой промышленной революции» (Караганды, 2018); Proceedings of the VIII International symposium on speciality polymers (Karaganda, 2019).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 работ, в том числе: 5 статей в республиканских изданиях (Известия НАН РК, Вестник КарГУ и Вестник НАН РК), 2 статьи в международном научном журнале, входящий в базу данных Web of Science (Russian Journal of General Chemistry, Russian Journal of Bioorganic Chemistry), а также тезисы 2-х докладов на международных научных конференциях. Одна статья опубликована в европейском журнале – East European Scientific Journal. Получен 1 патент РК на изобретение №32855 «N-фенил-2-(2-гидроксibenзоил)гидразин-карботиоамид, обладающий выраженной антиоксидантной активностью» и 1 патент на полезную модель №4696 «Этилтиосемикарбазидные производные гидразидов 2- и 4-гидроксibenзойных кислот, обладающие выраженной антиоксидантной активностью (варианты)» (Приложение Г).

Структура диссертации состоит из введения, основной части - экспериментальных данных, результатов исследований и обсуждения, заключения, списка использованных источников, приложения. Объем диссертации состоит из 108 страниц, 20 таблиц и 41 рисунка. Количество использованных источников – 203. В 3-х приложениях приводятся акты биоиспытаний новых соединений.

Благодарность

Выражаю искреннюю благодарность и признательность:

1. Научным консультантам: член-корреспонденту НАН РК, д.х.н., профессору Буркееву М.Ж., академику НАН РК, д.х.н., профессору Фазылову С.Д. за помощь в исследованиях и за бесценный опыт.

2. Заведующему лабораторией Синтеза биологически активных веществ д.х.н., профессору Нуркенову О.А. и сотрудникам за ценные советы и за помощь.

3. Профессору David Navlicek за проведения рентгеноструктурного анализа, регистрацию одномерных и двумерных ЯМР спектров и помощь в их анализе.