

Н. А. Галатенко, Р. А. Рожнова, Л. І. Замуліна, І. І. Гладир

## Хімічна модифікація відомого протитуберкульозного препарату

(Представлено академіком НАН України Є. В. Лебедєвим)

*A new hydrazone on the basis of lactose and isonicotinic acid hydrazide is synthesized. The structure of chemically modified medicinal preparation is studied by comparison of the NMR-spectra of the initial compounds and the end product.*

Розробка та удосконалення нових методів лікування такого небезпечного захворювання, як епідемія туберкульозу в усьому світі, набуває важливого значення. З метою зупинення епідеміологічного процесу було створено нові протитуберкульозні препарати пролонгованої дії, які застосовують в якості імплантаційних матеріалів у місці ураження. Це сприяє скороченню періоду одужання та запобіганню рецидиву процесу. Одним із перспективних напрямів у вдосконаленні таких препаратів є хімічна модифікація відомих протитуберкульозних ліків шляхом введення в їх структуру вуглеводних компонентів.

Метою даної роботи є хімічна модифікація гідразиду ізонікотинової кислоти дисахаридом лактозою для подальшого введення отриманого гідразону в структуру полімерного носія при створенні нової лікарської форми. Гідразид ізонікотинової кислоти [1] в низці небагатьох цінних антимікобактеріальних ліків є найсильнішим бактерицидним, дешевим препаратом, який добре переноситься хворими та ефективно використовується при курсах лікування.

Гідразонам притаманна як висока протитуберкульозна активність, так і значно менша токсичність у порівнянні з гідразидом ізонікотинової кислоти [1]. З літератури вже відомо способи синтезу різних протитуберкульозних препаратів — аналогів моноз, сахарних кислот [2–5]. Було отримано похідні гідразиду ізонікотинової кислоти на основі моносахаридів глюкози, манози, галактози, сорбози. Практичне значення набув продукт реакції гідразиду ізонікотинової кислоти з глюкозою, що має товарну назву альдозон [6].

Похідні ізоніозиду відрізняються малою стабільністю при низьких значеннях рН, розпадаючись на гідразид ізонікотинової кислоти і карбонільні похідні, що дуже важливо при розробці нових лікарських форм пролонгованої дії. При виборі вуглеводної компоненти враховувалось те, що гідразони особливо з крупними замісниками легко гідролізуються, розщеплюються в розчинах.

Нами в роботі [7] було показано, що сегментовані поліуретанові еластомери з фрагментами природних сполук у головному ланцюзі здатні до біодеструкції і мають високу ступінь біосумісності. Оскільки відомості про модифікування лікарських речовин дисахаридами відсутні, представляло інтерес синтезувати ізонікотинілгідразон лактози конденсацією гідразиду ізонікотинової кислоти і лактози в середовищі диметилформаміду таким чином: наважку 7,2 г лактози розчиняли в 70 мл диметилформамід в 250-мілілітровому тригорлому реакторі, оснащеному мішалкою і термометром. Після розчинення лактози додавали 2,7 г гідразиду ізонікотинової кислоти. Реакцію проводили при  $(90 \pm 5) ^\circ\text{C}$ , перемішуючи

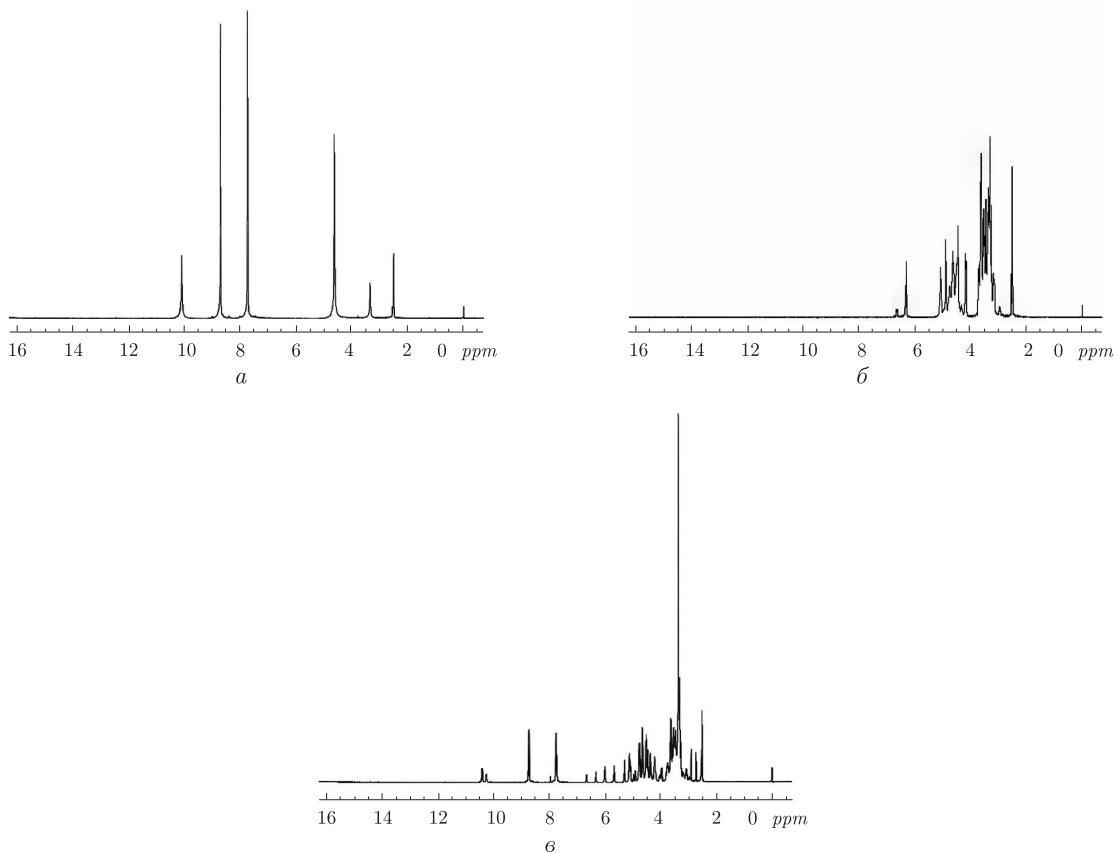


Рис. 1.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектри: вихідної лактози (а); вихідного гідразиду ізонікотинової кислоти (б); ізонікотинілгідразону лактози (в)

протягом 8 год. Потім перемішування припиняли, знімали нагрівання і одержаний розчин залишали на ніч. Продукт реакції, що виділився з розчину, фільтрували, промивали на фільтрі сірчанім ефіром і сушили в сушильній шафі при  $70\text{ }^\circ\text{C}$ .

Вихід готового продукту (після перекристалізації його з метанолу) 87,5%.

Отриманий гідразон — порошок білого кольору, добре розчинний у воді та в органічних розчинниках.  $t_{\text{пл.}} = 142\text{--}158\text{ }^\circ\text{C}$ . Широкий діапазон температури плавлення можна пояснити наявністю різних конформерів дисахаридної складової.

Структуру ізонікотинілгідразону лактози досліджували при порівнянні ЯМР-спектрів на ядрах протону вихідних речовин і готового продукту, записаних на спектрометрі VXR-300 “VARIAN” у розчині дейтерованого диметилсульфоксиду (ДМСО- $d_6$ ). Хімічні зсуви наведено відносно тетраметилсилану як внутрішній стандарт.

ЯМР-спектр гідразиду ізонікотинової кислоти представлений чотирма характерними смугами (рис. 1, б). Користуючись інтегральними кривими, встановили, що сигнал при 6,63 м. ч. відповідає двом протонам, а в області 10,10 м. ч. — одному протону гідразиноївої групи  $\text{NH}\text{--}\text{NH}_2$ . Протони піридинового кільця нееквівалентні і мають два дублети при 8,70 і 7,55 м. ч., кожен з яких розщиплюється ще на два сигнали. На ЯМР-спектрі лактози (див. рис. 1, а) сигнали при найменших значеннях напруженості магнітного поля (6,66 і 6,33 м. ч.) належать водневим атомам, що зв'язані з аномерними атомами  $\text{C}_1$ .

Користуючись закономірностями при розшифруванні ЯМР-спектрів сахарів [8, 9], можна припустити, що сигнали в області 4,00–5,20 м. ч. належать протонам при C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> та C<sub>4</sub> атомах; група сигналів в області 3,24–3,70 м. ч. — протонам при вуглеродному атомі C<sub>6</sub>. Кожна з цих двох груп ліній має близькі значення хімічного зсуву та утворює групу сигналів, які не піддаються аналізу. Найбільше значення хімічного зсуву має сигнал при 3,16–3,19 м. ч., що належить протону при вуглеродному атомі C<sub>5</sub>.

У спектрі ізонікотинілгідрозону лактози (див. рис. 1, в) присутні інтенсивні сигнали піридинового кільця у вигляді двох квадруплетів (8,74 і 7,77 м. ч.) і протонів при атомах азоту гідрозонової групи. Відсутність смуги 4,63 м. ч. протонів гідрозонової групи і поява смуги при 10,42 м. ч. протону гідрозонової групи свідчить про утворення цільової сполуки на основі лактози.

Сигнали протонів 5 і 6 вуглеродних атомів представлені складними мультиплетами. Аналіз цієї частини спектра неможливий.

Таким чином, можна зробити висновок, що розроблений методичний підхід дає змогу отримати нові похідні ізоніазиду. Ізонікотинілгідрозонлактози пропонуємо використовувати для отримання нових імплантаційних матеріалів з протитуберкульозною активністю.

1. *Сливкин А. И.* Соединения с противотуберкулезной активностью: синтез, структура, механизм действия. – Воронеж: Изд-во Воронеж. гос. ун-та, 2000. – С. 131–180.
2. *Takayama K., Davidson L. A.* Isonicotinic acid hydrazide // *Antibiotics: Mechanism of Action of Antibacterial Agents.* – 1979. – 1. – P. 98–119.
3. *Yall H. I., Loser K., Martins J.* Chemotherapy of experimental tuberculosis. VIII. The synthesis of acid hydrazides, their derivatives and related compounds // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1953. – 75, No 8. – P. 1933. – 1942.
4. *Комаров В. М., Цуркан А. А., Смирнов И. В., Дорошина Л. Н.* Человек и лекарство: Материалы III Рос. нац. конф. – Москва, 1966. – С. 28.
5. *Приймак А. А., Суворова В. И., Соколова Т. Б. и др.* Использование производных изониазида, синтезированных на основе мономерных матриц углеводного типа, при туберкулезе в эксперименте // *Пробл. туберкулеза.* – 1983. – № 7. – С. 55–58.
6. *Лапенко В. Л., Сливкин А. И.* Применение ионообменных материалов в промышленности и аналитической химии: Материалы VI Всесоюз. конф. – Воронеж, 1986. – Ч. 1. – С. 205–206.
7. *Рожнова Р. А., Галатенко Н. А., Замуліна Л. І. та ін.* Вивчення впливу хімічної структури сегментованих поліуретанових еластомерів на перебіг процесу біодеструкції // *Полімер. журн.* – 2006. – 28. – С. 195–200.
8. *Ионин Б. И., Ершов Б. А.* ЯМР-спектроскопия в органической химии. – Москва: Химия, 1967. – 257 с.
9. *Кочетков Н. К., Бочков А. Ф., Дмитриев Б. А., Усов А. И., Чижов Р. С., Шибяев В. Н.* Химия углеводов. – Москва: Химия, 1967. – 712 с.

*Институт хімії високомолекулярних сполук  
НАН України, Київ*

*Надійшло до редакції 25.09.2007*