

И. В. Кулаков<sup>1</sup>, О. А. Нуркенов<sup>1</sup>, М. А. Газалиева<sup>1</sup>, С. К. Жаугашева<sup>2</sup>,  
Ж. О. Исакова<sup>2</sup>

## СИНТЕЗ И ТУБЕРКУЛОСТАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРАЗИДОВ И АЦИЛГИДРАЗИДОВ АМИНОУКСУСНЫХ КИСЛОТ НА ОСНОВЕ ЭФЕДРИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ

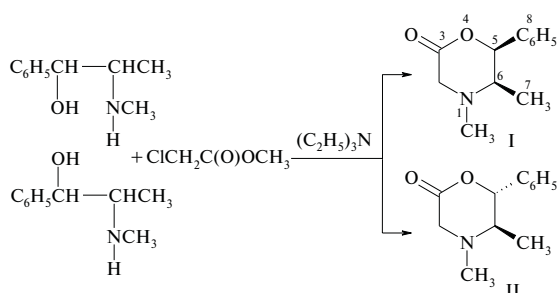
<sup>1</sup> ТОО "Институт органического синтеза и углехимии РК", Караганда, Республика Казахстан, e-mail: ivanku1@mail.ru;

<sup>2</sup> Карагандинская государственная медицинская академия.

Гидразинолизом морфолонов получены гидразиды N-алкалоидуксусных кислот, проведены реакции ацилирования. Среди синтезированных производных методом скрининговых исследований *in vitro* и *in vivo* впервые для эфедриновых алкалоидов найдено перспективное соединение (гидразид N-d-псевдоэфедринилуксусной кислоты) с выраженным противотуберкулезным действием.

Интерес к химии гидразина обусловлен в основном тем, что большинство его производных обладают широким спектром биологической активности. Особое место в этом ряду занимают ацилпроизводные, обладающие противотуберкулезной активностью [1–5]. Многие из используемых в лечении туберкулеза препаратов содержат в своей структуре гидразидный фрагмент [6].

Нами осуществлен синтез гидразидов и ацилгидразидов N-аминоуксусных кислот на основе физиологически активных эфедриновых алкалоидов. Синтез гидразидов N-аминоуксусной кислоты на основе алкалоидов l-эфедрина и d-псевдоэфедрина проводили в две стадии. Вначале был осуществлен синтез морфолонов-2 (I, II), образующихся в результате внутримолекулярной гетероциклизации промежуточных аминоксусных эфиров при проведении реакции аминирования метилового или этилового эфиров монохлоруксусной кислоты эфедриновыми алкалоидами [7].



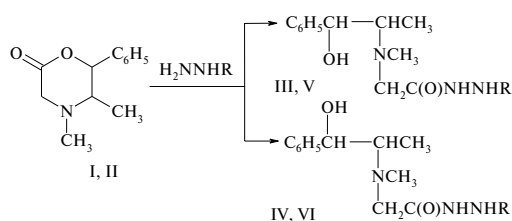
Морфолон I, полученный на основе l-эфедрина, представляет собой вязкое, прозрачное, некристаллизующееся масло, а морфолон II является кристаллическим веществом.

Выходы, физико-химические константы морфолонов I, II и других синтезированных в этой работе соединений приведены в табл. 1.

В ПМР спектре соединения I сигнал вторичной метильной группы проявляется в области 0,23 м. д. (J 5,0 Гц) в виде дублета. Синглет при  $\delta$  1,65 м. д. принадлежит N-метильной группе. Метиновый протон при C6 резонирует в виде мультиплета в области

2,32–2,50 м. д., а сигнал протона при C5 проявляется в виде дублета с  $\delta$  5,17 м. д. В области 7,03 м. д. расположены сигналы протонов ароматического цикла, метиленовые протоны при C2 — в виде синглета с химическим сдвигом 3,06 м. д. Следует отметить, что в ПМР спектре морфолона II протоны метиленовой группы NCH<sub>2</sub>C(O)-фрагмента неэквивалентны ( $\delta_{\text{Ha}}$  2,72 и  $\delta_{\text{Hb}}$  3,37 м. д.), они проявляются в виде двух дублетов с константой спин-спинового взаимодействия 14,2 Гц.

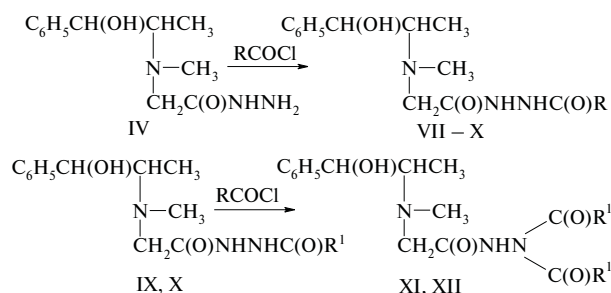
Полученные (5S,6R)- и (5S,6S)-4,5-диметил-6-фенил-2-морфолоны (I, II) оказались очень перспективными и реакционноспособными синтонами для получения разнообразных амидов и гидразидов [8, 9]. Так установлено, что при действии небольшого избытка гидразингидрата и фенолгидразина на морфолон в растворе спирта цикл легко разрушается, образуя с хорошим выходом гидразид и фенолгидразид соответствующей N-l-эфедринил- (III, V) и N-d-псевдоэфедринилуксусной кислоты (IV, VI). Фенолгидразид N-l-эфедринилуксусной кислоты выделен в виде гидрохлорида (V).



R = H (III, IV), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (V, VI)

Гидразиды III–VI — белые кристаллические вещества, умеренно растворимые в полярных растворителях. В ИК-спектрах соединений III–VI присутствуют интенсивные полосы поглощения амидного карбонила в области 1695–1650 см<sup>-1</sup> (амидная полоса I), менее интенсивные при 1500–1550 см<sup>-1</sup> (амидная полоса II), а также валентные колебания гидроксила и групп N–H в области 3430–3290 см<sup>-1</sup>. Параметры спектров ПМР гидразидов III–VI приведены в табл. 2.

С целью изучения взаимосвязи биологической активности полученных гидразидов при замене атомов водорода гидразидного фрагмента, а также получения на их основе нового класса замещенных ди- и триацилгидразинов, были проведены реакции ацилирования хлорангидридами некоторых кислот в бензоле в присутствии триэтиламина.



R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (VII), C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub> (VIII), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>-m (IX), 2-фурил (X); R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>-m (XI), 2-фурил (XII).

Найдено, что гидразид IV взаимодействует в данных условиях с образованием диацилгидразинов VII – X. Диацилгидразины представляют собой бесцветные кристаллические вещества с лучшей, чем у исходного гидразида, растворимостью в большинстве растворителей. При увеличении температуры реакции, а также при добавлении гидразида к раствору хлорангидрида, наряду с основными продуктами реакции, были выделены с выходом 5 – 10 % (в расчете на исходный гидразид) продукты дальнейшего ацилирования, т. е. триацилгидразины XI, XII. Триацилгидразины — бесцветные кристаллические вещества, труднорастворимые в большинстве растворителей.

В ИК-спектрах соединений VII – X и XI, XII имеются полосы поглощения неравноценных карбониллов в области 1640 – 1600 см<sup>-1</sup> и 1700 – 1650 см<sup>-1</sup> (амид I), 1500 – 1530 см<sup>-1</sup> (амид II), а также валентные колебания гидроксила и NH-группы в области 3450 – 3180 см<sup>-1</sup>. Следует отметить некоторое снижение частот поглощения амидных карбониллов для триацилгидразинов. Это обусловлено тем, что при увеличении в молекуле числа карбонильных групп связь С–О приобретает частично односвязный характер в результате делокализации неподеленных пар электронов атомов азота. Параметры спектров ПМР диацилгидразинов VII – X приведены в табл. 2.

Таким образом, нами показано, что соединение IV довольно легко ацилируется хлорангидридами некоторых кислот. В более жестких условиях (при нагревании) и при обратном порядке добавления реагентов происходит дальнейшее ацилирование. В обоих случаях происходит N-ацилирование по β-атому азота гидразидного фрагмента. Продукты O-ацилирования в данных условиях не образуются. Строение синтезированных ди- и триацилгидразинов доказано данными элементного анализа, ИК- и ПМР-спектрами.

Установлено, что в условиях *in vitro* среди изученных соединений только гидразид IV в разведении 1:1000 вызывает полный бактериостаз микобактерий туберкулеза, сходный с действием изониазида. Инте-

ресен факт, что изомер гидразида на основе 1-эфедрина данной активностью не обладает. Следует также отметить, что гидразид IV получен в 2 стадии на основе алкалоида d-псевдоэфедрина, являющегося отходом фармацевтического производства.

Изучение противотуберкулезной активности IV *in vivo* было начато с определения средней летальной дозы, которое было проведено на белых мышах. Для исследуемого соединения LD<sub>50</sub> = 135,7 ± 2,8 (мг/кг).

Общее состояние у леченых животных изменялось в зависимости от режима химиотерапии: у мышей, получавших IV и изониазид в дозе 10 мг/кг, в течение опыта наблюдалась некоторая вялость, снижение аппетита, прибавка в весе незначительная в среднем 1,0 ± 0,2 г. У животных, получавших IV в дозе 20 и 40 мг/кг, общее состояние почти не страдало, прибавка в весе составила в среднем 2,4 ± 0,3 г и 2,8 ± 0,1 г соответственно. Изменения в общем состоянии контрольных (без лечения) животных были отмечены уже через 2 недели от начала эксперимента: животные стали вялыми, малоподвижными, шерстный покров желтоватый, аппетит снизился, потеря в весе к концу эксперимента составила в среднем 1,7 ± 0,1 г.

Через 37 дней от начала опыта 50 % летальность зарегистрирована у животных контрольной группы (без лечения). В связи с этим животные остальных серий (100 % выживаемость) и оставшиеся жизнеспособными 5 мышей контрольной серии были декапитированы под эфирным наркозом.

Качественно-количественный анализ макроскопически выявленных на вскрытии патологических изменений в паренхиматозных органах (легкие, селезенка, печень, почки) с подсчетом индекса поражения, индекса высеваемости, индекса количества микобактерий туберкулеза в мазках из легочной ткани (по количеству десятков колоний микобактерий туберкулеза в одном поле зрения микроскопа при 7 × 10 кратном увеличении) по четырехбалльной системе [11].

У большинства мышей контрольной группы наблюдался прогрессирующий генерализованный туберкулез с преимущественным поражением легких: макро-

Таблица 1  
Характеристика морфолонов I, II, гидразинов III – VI, диацилгидразинов VII – X и триацилгидразинов XI, XII

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула
I	68,5	–	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>
II	75	56 – 57	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>
III	73,5	103 – 104	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
IV	82,5	162 – 163	C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
V	61	190 – 192	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Cl
VI	65	172 – 173	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
VII	76	115 – 116	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub>
VIII	84	140 – 142	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub>
IX	80	168 – 170	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub>
X	60	153 – 154	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub>
XI	5	219 – 220	C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub>
XII	9	235	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> O <sub>6</sub> N <sub>3</sub>

скопически — легкие увеличены, гиперемированы, отечны, множество серых очагов, местами сливающихся, без зон некроза. Индекс поражения легочной ткани контрольных животных в среднем составлял от 2,0 до 2,4 баллов (табл. 3).

Макроскопически у животных, получавших гидразид IV и изониазид в дозе 10 мг/кг: легкие увеличены, отечны, гиперемированы, содержали в среднем до 10 серых бугорков без некроза. Индекс поражения в среднем составил у гидразида N-d-псевдоэфедрилукусусной кислоты — 0,9 баллов, у изониазида — 0,94 балла, индекс эффективности соответственно: 62,5 и 60,3 % (по сравнению с изониазидом). Разница статистически достоверна ( $P < 0,05$ ) (табл. 3).

При увеличении дозы вводимого соединения эффективность лечения гидразида N-d-псевдоэфедрилукусусной кислоты нарастает. У животных, леченных гидразидом N-d-псевдоэфедрилукусусной кислоты в дозе 40 мг/кг, легкие нормальных размеров, поражения незначительные в виде единичных бугорков лишь у части животных. Индекс поражения легочной ткани — 0,5 баллов, индекс эффективности — 79,2 % соответственно (табл. 3).

При микробиологическом изучении, включающим в себя микроскопию и посев диагностического материала, просмотрено 100 мазков и 100 пробирок посевного материала.

Индекс количества микобактерий туберкулеза в мазках из легочной ткани у мышей, леченных IV и изониазидом, — 1,9 – 2 балла; у контрольных животных — 3 балла ( $P < 0,05$ ).

Анализ посевного материала показал отсутствие роста во всех опытных пробирках — 0 балл, что говорит об отсутствии жизнеспособных микобактерий туберкулеза в диагностическом материале (ткань легкого) и массивный рост колоний микобактерий туберку-

леза в контрольной пробирке (не леченные) — 3 балла (табл. 4).

Таким образом, на основании полученных результатов по изучению противотуберкулезной активности, было установлено, что гидразид IV оказывает выраженное противотуберкулезное действие, как *in vitro*, так и на модели экспериментального генерализованного туберкулеза, по эффективности равнозначен активности изониазида, что позволяет считать его перспективным противотуберкулезным соединением.

#### Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на приборе UR-20 (КВг и в тонком слое), спектры ПМР записаны на спектрометре Tesla BS-587 с рабочей частотой 80 МГц в растворах CD<sub>3</sub>CN, CDCl<sub>3</sub>, D<sub>2</sub>O, внутренний стандарт — ГМДС. Температура плавления определена на приборе “Воетис”. ТСХ анализ выполнен на пластинках Silufol UV-254, проявление парами йода.

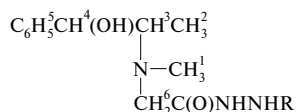
**(5S,6R)-4,5-Диметил-6-фенил-2-морфолон (I).** К смеси 4,95 г 1-эфедрина и 4,54 г триэтиламина в 50 мл абсолютного бензола при перемешивании и кипении раствора прикапывают 3,8 г метилового эфира монохлоруксусной кислоты в 20 мл бензола. После прикапывания реакцию смесь кипятят 10 ч. Осадок гидрохлорида триэтиламина отфильтровывают. Растворитель выпаривают, остаток перегоняют под вакуумом. Получают 4,21 г (68,5 %) морфолона I с т. кип. 150 – 152 °C/4 мм. рт. ст.,  $n_D^{20} = 1,5393$ .

**(5S,6S)-4,5-Диметил-6-фенил-2-морфолон (II).** По аналогии с методикой получения морфолона I получают 4,71 г (75 % от теор.) соединения II, которое было очищено колоночной хроматографией и перекристаллизацией из смеси бензол – пентан (1:4).

**Гидразид N-1-эфедрилукусусной кислоты (III).** К 0,013 моль (5S,6R)-4,5-диметил-6-фенил-2-морфолона I в 10 мл этанола прибавляют по каплям 1 мл

Таблица 2

#### ПМР-спектры гидразидов (III – VI) и диацилгидразинов (VII – X)



Соединение	R	Химический сдвиг, δ, м. д.						КССВ, J, Гц	
		H <sup>1</sup> , с	H <sup>2</sup> , д	H <sup>3</sup> , м	H <sup>4</sup> , л	H <sup>5</sup> , м	H <sup>6</sup> , с	H <sup>2</sup> H <sup>3</sup>	H <sup>3</sup> H <sup>4</sup>
III	H	2,14	0,98	2,50 – 2,82	4,52	7,31	2,97	5,4	5,6
IV	H	2,48	0,75	2,50 – 2,70	4,41	7,30	2,74	5,6	5,8
V	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2,23	0,70	2,43 – 2,61	4,38	7,10 – 7,28	3,05	6,5	8,0
VI	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2,34	0,63	2,62 – 2,84	4,30	7,18 – 7,35	3,18	7,0	8,3
VII	C(O)R <sup>7</sup>	2,20	0,30	2,47 – 2,73	4,20	7,17	3,16	6,0	9,0
VIII	C(O)R <sup>7</sup>	2,33	0,60	2,64 – 2,89	4,31	7,25	3,15	6,2	8,3
IX	C(O)R <sup>7</sup>	2,39	0,60	2,70 – 2,89	4,34	7,28	3,21	6,2	8,0
X	C(O)R <sup>7</sup>	2,25	0,60	2,58 – 2,83	4,28	7,14	3,08	6,3	8,8

**Примечание:** R<sup>7</sup> в VII — (CH<sub>2</sub><sup>8</sup>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub><sup>7</sup>, δ, м. д.: 0,77т (H<sup>7</sup>), 1,46 – 1,72м (H<sup>8</sup>); в VIII — (CH<sub>3</sub><sup>11</sup>)C=CH<sub>2</sub><sup>9,10</sup>, δ, м. д.: 5,42с (H<sup>9</sup>), 5,73с (H<sup>10</sup>), 1,89с (H<sup>11</sup>); в IX — C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(m-CH<sub>3</sub>)<sup>12</sup>, δ, м. д.: 2,40с (H<sup>12</sup>); в X — O(CCH<sup>13</sup>CH<sup>14</sup>CH<sup>15</sup>), δ, м. д.: 6,40дл (H<sup>13</sup>), 6,93д (H<sup>14</sup>), 7,43д (H<sup>15</sup>).

70 % гидразингидрата. Смесь оставляют на охлаждение. Выпавший продукт отфильтровывают, промывают бензолом, небольшим количеством холодного спирта и сушат. После перекристаллизации из этанола получают гидразид III.

**Гидразид и фенилгидразид** соответствующей **N-l-эфедринил- (III, V) и N-d-псевдоэфедринилуксусной кислоты (IV, VI)** получены аналогично III.

**$\beta$ -(Бутирил)гидразид N-d-псевдоэфедринилуксусной кислоты (VII).** К суспензии 1,9 г (0,008 моль) гидразида N-d-псевдоэфедринилуксусной кислоты в 30 мл абсолютного бензола добавляют 1,6 г (0,016 моль) триэтиламина и прикапывают при перемешивании раствор 0,85 г (0,008 моль) хлорангидрида масляной кислоты в 30 мл бензола. Через 1 ч доводят до кипения и оставляют на ночь. Раствор отфильтровывают от осадка, растворитель упаривают. Остаток кристаллизуют в гексане. Осадок промывают раствором  $\text{NaHCO}_3$ , отфильтровывают, сушат и объединяют с полученным из бензольного раствора. Продукт подвергают хроматографической очистке на  $\text{Al}_2\text{O}_3$ . Элюент — диоксан. После отгонки элюента и перекристаллизации остатка из смеси гексан – бензол получают гидразид VII.

**$\beta$ -(3-Метилбензоил)гидразид N-d-псевдоэфедринилуксусной кислоты (IX) и  $\beta,\beta$ -ди(3-метилбензоил)гидразид N-d-псевдоэфедринилуксусной кислоты (XI).** К раствору 2,01 г (0,013 моль) хлорангидрида м-толуиловой кислоты в 40 мл абсолютного бензола и в 2,6 г (0,026 моль) ТЭА присыпают в течение 0,5 ч гидразид IV, перемешивают при нагревании до 60 °С еще около 1 ч и оставляют на 12 ч. Раствор отфильтровывают от осадка, промывают бензолом. Из маточника выделяют соединение IX. Осадок промывают раствором  $\text{NaHCO}_3$ , отфильтровывают, сушат и методом дробной кристаллизации из смеси бензол – ацетон – 2-пропанол выделяют блестящие чешуйчатые кристаллы с высокой температурой плавления, после перекристаллизации (этанол) которых получен XI. Из маточника после дробной кристаллизации выделяют остальную часть IX. Для очистки IX его пропускают через колонку с  $\text{Al}_2\text{O}_3$  и  $\text{SiO}_2$  (1:1). Элюент – бензол – этанол (1:1). После перекристаллизации из смеси бензол-ацетон (2:1) получен гидразид IX.

### Экспериментальная биологическая часть

#### Исследование бактериостатического действия синтетических соединений *in vitro*.

Для выявления бактериостатической активности исследуемых соединений был использован метод серийных разведений на плотной питательной среде Финна [10, 11].

Навеску исследуемого соединения в 10 мг вносят в первую пустую пробирку опытного ряда, сюда же добавляют 0,1 мл 96° спирта для уничтожения сопутствующих микробов. Спустя 1 – 1,5 ч к раствору или взвеси вещества в спирте добавляют 9,9 мл стерильной дистиллированной воды. Таким образом, первое разведение 1:1000 является исходным; путем последо-

вательного переноса 5 мл жидкости из предыдущей пробирки в последующую, содержащую 5 мл стерильной дистиллированной воды, готовят разведения 1:2000, 1:4000, 1:8000, 1:16 000, 1:32 000, 1:64 000 и 1:128 000. Затем по 0,1 мл каждого разведения переносят в пробирки со средой. В каждую пробирку опытного ряда вносят тест-культуру. В качестве тест-культуры были использованы лабораторные штаммы микобактерий туберкулеза человеческого типа “Academia”. Доза засева культуры составила 0,1 мл раствора V оптического стандарта мутности в разведении 1:10. Были приготовлены 2 контрольные пробирки: в первой в качестве препарата сравнения выбран изониазид в разведении 1:1000, вторая — без препарата. Посевы помещены в термостат при температуре 37 °С на 21 день, после чего были отмечены результаты.

Результаты посевов оценивали по следующей шкале:

максимальный рост	+++	(более 100 колоний)
умеренный рост	++	(от 20 до 100 колоний)
минимальный рост	+	(до 20 колоний)
отсутствие роста	–	(бактериостатическая активность).

За титр активности изучаемого вещества принимается его наибольшее разведение или та наименьшая концентрация, в которой полностью подавляется рост микобактерий туберкулеза [11].

#### Изучение химиотерапевтической активности гидразида N-d-псевдоэфедринилуксусной кислоты *in vivo* на белых мышах.

Изучение противотуберкулезной активности IV *in vivo* начали с определения средней летальной дозы (использован табличный метод, предложенный Прозоровским В. Б. [12]), проводили на 24 белых мышах, половозрелых, обоего пола, массой 18 – 20 г. Испытуемое соединение вводили перорально однократно в дозах: 125,0; 131,7; 139,8; 150,1; 163,1 и 179,4 мг/кг. Период наблюдения 14 дней. Был использован табличный метод, предложенный Прозоровским В. Б. [12]. Установлено, что для исследуемого соединения  $\text{LD}_{50} = 135,7 \pm 2,8$  (мг/кг).

Для изучения химиотерапевтической эффективности использованы 50 мышей белых, половозрелых,

Таблица 3  
Результаты экспериментального исследования гидразида IV в опытах на белых мышах

Соединение	Доза препарата, мг/кг	Число мышей	Изменение веса, г	Легкие	
				индекс поражения по 4-бальной системе	индекс эффективности, %
IV	10	10	+ 1,0 ± 0,2	0,9	62,5
IV	20	10	+ 2,4 ± 0,3	0,8	66,7
IV	40	10	+ 2,8 ± 0,1	0,5	79,2
Изониазид	10	10	+ 1,0 ± 0,2	0,94	60,3
Контроль (без лечения)	–	10	– 1,7 ± 0,1	2,4	–

Т а б л и ц а 4  
**Результаты микробиологического исследования гидразида IV в эксперименте на белых мышях**

Соединение	Доза препарата, мг/кг	Число мышей	Легкие	
			индекс количества микобактерий туберкулеза, балл	индекс высеваемости микобактерий туберкулеза, балл
IV	10	10	2,0 ± 0,04	0
IV	20	10	2,0 ± 0,02	0
IV	40	10	1,9 ± 0,02	0
Изониазид	10	10	2,0 ± 0,03	0
Контроль (без лечения)	–	10	3,0 ± 0,01	3,0 ± 0,05

обою пола, массой 18 – 20 г. Экспериментальный туберкулез моделировали согласно Макеевой О. О. [11]. Заражение проводили двух-, трехнедельной вирулентной культурой микобактерии туберкулеза штамма “Academia”.

Культуру с питательной среды переносят в видалевскую пробирку, взвешивают на аналитических весах и стерильно переносят в ступку. Предварительно точно определяют вес пустой пробирки. По разнице 2 измерений находят вес культуры, после чего готовят взвесь микобактерий с удельной концентрацией 0,2 мг/мл.

При заражении мышей эту взвесь вводят в боковую вену хвоста по 0,5 мл на мышшь.

Заражающая доза равна 0,1 мг культуры.

Проведено 5 серий экспериментов. Исследуемое соединение IV вводили однократно перорально в 1 %

крахмальной взвеси в дозах 10, 20 и 40 мг/кг. Эффективность испытуемого соединения определяли по следующим показателям: разница в весе животных в начале и в конце опыта, вес легких, наличие специфических поражений в легких, морфологические изменения в органах, количество микобактерий туберкулеза в мазках из легочной ткани, высеваемость микобактерий при посеве легких на питательную среду.

## ЛИТЕРАТУРА

1. К. К. Медне, *Совещание по проблеме изыскания и изучения новых лекарственных препаратов*, Рига (1959), с. 53.
2. И. С. Бердинский, Л. В. Сенницкая, Л. Ф. Черешнева, *Хим.-фарм. журн.*, **7**(1), 10 – 14 (1973).
3. C. Marcu, V. Bratu, M. Manuckian, et. al., *Farmacia (RPR)*, **11**(10), 617 – 623 (1963).
4. В. П. Черных, Н. Н. Валяшко, Т. С. Джан-Темирова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **6**(7), 8 – 10 (1972).
5. К. К. Медне, *Изв. АН Латв. ССР*, № 12, 119 – 123 (1967).
6. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, 14-е изд., Т. 2, Новая волна, Москва (2001), сс. 306 – 309.
7. О. А. Нуркенов, А. М. Газалиев, И. В. Кулаков и др., *Журн. общ. химии*, **67**(7), 1222 (1997).
8. О. А. Нуркенов, А. М. Газалиев, И. В. Кулаков и др., *Журн. общ. химии*, **68**(8), 1320 – 1321 (1998).
9. О. А. Нуркенов, И. В. Кулаков, А. М. Газалиев, *Журн. общ. химии*, **69**(10), 1743 – 1747 (1999).
10. Г. Н. Першин, *Методы экспериментальной химиотерапии*, Медицина, Москва (1971), с. 539.
11. О. О. Макеева, Г. Н. Першин (ред.), *Туберкулез. Методы экспериментальной химиотерапии*, Медицина, Москва (1971), сс. 166 – 185.
12. В. Б. Прозоровский, *Практическое пособие по ускоренному определению средних эффективных доз и концентраций биологически активных веществ*, Санкт-Петербург (1992).

Поступила 13.02.06

## SYNTHESIS AND TUBERCULOSTATIC ACTIVITY OF N-AMINOACETIC ACID HYDRAZIDES AND ACYLHYDRAZIDES BASED ON EPHEDRINE ALKALOIDS

I. V. Kulakov<sup>1</sup>, O. A. Nurkenov<sup>1</sup>, M. A. Gazaliev<sup>1</sup>, S. K. Zhaugasheva<sup>2</sup>, and Zh. O. Isakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Organic Synthesis and Carbochemistry, Karaganda, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> Karaganda State Medical Academy, Karaganda, Republic of Kazakhstan

\* e-mail: ivankul@mail.ru

N-Alkaloidacetic acids hydrazides have been obtained by the hydrazinolysis of morpholones, and the acylation reactions of these hydrazides have been carried out. Screening investigations of the synthesized derivatives *in vitro* and *in vivo* have revealed, for the first time among the ephedrine alkaloids, a promising compound (N-d-pseudoephedrinylacetic acid hydrazide) with pronounced antituberculosis activity comparable to that of isoniazide