

CLATHRATE COMPLEXES OF HYDRAZONES OF 2- AND 4-HYDROXYBENZOIC ACIDS WITH CYCLODEXTRINS AND THEIR PROPERTIES

S.D. Fazylov^{1*}, O.A. Nurkenov¹, I.A. Pustolaikina², A.Zh. Sarsenbekova², Zh.B. Satpayeva²,
R.E. Bakirova³, A.K. Svidersky⁴, A.Zh. Mendibayeva¹, B.Zh. Ashirbekova³

¹Institute of Organic Synthesis and Coal Chemistry, Karaganda, Kazakhstan

²Karaganda Buketov University, Karaganda, Kazakhstan

³Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan

⁴Zhezkazgan University named after Omirkhan Baikonurov, Zhezkazgan, Kazakhstan

*E-mail: iosu8990@mail.ru

Abstract: *Goals and objectives.* The paper presents the results of a study on the preparation of water-soluble complexes of inclusions of 4- and 2-hydroxyhydrazides of benzoic acid and their hydrazones with cyclodextrins (β -CD, γ -CD) in an aqueous alcohol solution. *Methods.* The complexation of the obtained hydrazones with α -, β -, γ -cyclodextrins was studied *in silico* using molecular docking and modeling methods. *Results and discussion.* All the investigated hydrazones demonstrated the best value of binding affinity with β -cyclodextrin. The efficiency of binding of the studied hydrazones to cyclodextrins is provided primarily by the correspondence of the geometric parameters of the "guest" and "host" molecules, as well as the formation of intermolecular hydrogen bonds. The complexation of the studied γ -CD hydrazones proceeds with the participation of both internal protons of the cyclodextrin cavity and those located on the outer surface of the conical cone to form mixed supramolecular complexes. The spectral and thermochemical properties of the inclusion complexes were characterized using IR, ¹H, and ¹³C NMR spectroscopy. *Conclusion.* The optimal conditions proposed in the work for the encapsulation of hydrazone derivatives of benzoic acid can be used in the preparation of water-soluble forms of similar compounds.

Key words: benzoic acid hydrazide, hydrazones, cyclodextrins, supramolecular complex, thermographic analysis.

<i>Fazylov Serik Drakhmetovich</i>	<i>Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Doctor of Chemical Sciences, Professor; E-mail: iosu8990@mail.ru</i>
<i>Nurkenov Oralgazy Aktayevich</i>	<i>Doctor of chemical sciences, Professor, head of laboratory; E-mail: nurkenov_oral@mail.ru</i>
<i>Pustolaikina Irina Anatolevna</i>	<i>Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor; E-mail: ipustolaikina@gmail.com</i>
<i>Sarsenbekova Akmaral Zhakanovna</i>	<i>Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor; E-mail: chem_akmaral@mail.ru</i>

Citation: Fazylov S.D., Nurkenov O.A., Pustolaikina I.A., Sarsenbekova A.Zh., Satpayeva Zh.B., Bakirova R.E., Svidersky A.K., Mendibayeva A.Zh., Ashirbekova B.Zh. Clathrate complexes of hydrazones of 2- and 4-hydroxybenzoic acids with Cyclodextrins and their properties. *Chem. J. Kaz.*, 2025, 1(89), 25-36. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51580/2025-1.2710-1185.03>

<i>Satpaveva Zhanarkul Bolsynbekovna</i>	<i>Junior researcher; E-mail: satpaveva_zh@mail.ru</i>
<i>Bakirova Ryszhan Emelevna</i>	<i>Doctor of Medical sciences, Professor; E-mail: bakir15@mail.ru</i>
<i>Svidersky Aleksandr Konstantinovich</i>	<i>Doctor of chemical sciences, Professor; E-mail: katsostud@mail.ru</i>
<i>Mendibayeva Anel Zhanatovna</i>	<i>Junior researcher; E-mail: anenyawa@mail.ru</i>
<i>Ashirbekova Bolatkul Dzhuzbaevna</i>	<i>Junior researcher; E-mail: ashirbekova@qmu.kz</i>

КЛАТРАТНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ГИДРАЗОНОВ 2- И 4- ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ С ЦИКЛОДЕКСТРИНАМИ И ИХ СВОЙСТВА

С.Д. Фазылов^{1}, О.А. Нуркенов¹, И.А. Пустолайкина², А.Ж. Сарсенбекова², Ж.Б. Сатпаева², Р.Е. Бакирова³, А.К. Сви́дерский⁴, А.Ж. Мендибаева¹, Б.Ж. Аширбекова³*

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

²*Карагандинский университет им. Е.А. Букетова, Караганда, Казахстан*

³*Медицинский университет Караганды, Караганда, Казахстан*

⁴*Жезказганский университет им. О. Байконурова, Жезказган, Казахстан*

**E-mail: iosu8990@mail.ru*

Резюме. *Цели и задачи.* В работе представлены результаты исследования по получению водорастворимых комплексов включений 4- и 2-гидроксигидразидов бензойной и их гидразонов с циклодекстринами (β -ЦД, γ -ЦД) в водно-спиртовой среде. *Методы.* Методами молекулярного докинга и моделирования выполнено *in silico* исследование комплексообразования полученных гидразонов с α -, β -, γ -циклодекстринами. *Результаты.* Все исследуемые гидразоны продемонстрировали наилучшее значение афинности связывания с β -циклодекстрином. Эффективность связывания исследуемых гидразонов с циклодекстринами обеспечивается прежде всего соответствием геометрических параметров молекул «гостя» и «хозяина», а также образованием межмолекулярных водородных связей. Комплексообразование изучаемых гидразонов с γ -ЦД-ном протекает с участием как внутренних протонов циклодекстриновой полости, так и расположенных на внешней поверхности конического конуса с образованием смешанных супрамолекулярных комплексов. Спектральные и термодинамические свойства комплексов включений были охарактеризованы с помощью ИК-, ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии. *Заключение.* Предложенные в работе оптимальные условия инкапсулирования гидразоновых производных бензойной кислоты могут быть использованы при получении водорастворимых форм аналогичных соединений.

Ключевые слова: Гидразид бензойной кислоты, гидразоны, циклодекстрины, супрамолекулярный комплекс, термографический анализ.

<i>Фазылов Серик Драгметович</i>	<i>Академик НАН РК, доктор химических наук, профессор</i>
<i>Нуркенов Оралгазы Актаевич</i>	<i>Доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией</i>
<i>Пустолайкина Ирина Анатольевна</i>	<i>Кандидат химических наук, ассоциированный профессор</i>
<i>Сарсенбекова Акмарал Жақановна</i>	<i>Кандидат химических наук, ассоциированный профессор</i>
<i>Сатпаева Жанаркуль Болсынбековна</i>	<i>Младший научный сотрудник</i>
<i>Бакирова Рысжан Емельевна</i>	<i>Доктор медицинских наук, профессор</i>
<i>Сви́дерский Александр Константинович</i>	<i>Доктор химических наук, профессор</i>

*Мендибаева Анель Жанатовна**Младший научный сотрудник*

*Аширбекова Болаткуль Жузбаевна**Младший научный сотрудник*

1. Введение

Высокая биологическая активность гидразоновых производных бензойной кислоты (рис. 1) стимулирует поиск и синтез их новых производных. Хорошо известно, что группа гидразона играет важную роль в антимикробной активности. Гидразид-гидразоны представляют собой класс органических соединений, который привлекает внимание химиков-медиков тем, что они содержат азометиновую группу ($-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$), связанную с карбонильной группой, которая делает возможным синтез различных гетероциклических структур [1]. Многие гидразид-гидразоновые соединения известны как антибактериальные [1-4], антитуберкулезные [5-6], противомаларийные [7], противовоспалительные [8-10] препараты. Это вызывает интерес как к разработке методов синтеза, так и к закономерностям количественного соотношения структура-активность.

Привлекательность гидразид-гидразонов как биоактивных соединений обусловлена также многогранностью их реакционной способности в создании новых биоактивных средств [11]. Однако многие производные гидразонов характеризуются низкой растворимостью в водной среде, что не позволяет провести широкое изучение их биологических свойств. Образование комплексов включений «гость-хозяин» с циклодекстринами может повысить растворимость и стабильность молекулы «гостя» [12]. В связи с этим перспективно использование олигосахаридов циклического строения α -, β - и γ -циклодекстринов (ЦД) в поиске новых биоактивных соединений [12, 13]. В литературе имеются лишь несколько данных, касающихся комплексообразования циклодекстринов с гостевыми структурами, сходными со структурой 2- и 4-гидроксибензойной кислоты [14-17]. Комплексное исследование и установление взаимосвязи между термодинамическими и структурными характеристиками природных α -, β - и γ -ЦД с рассматриваемыми в работе производными гидразидов 2- и 4-гидроксибензойной кислоты ранее не проводились.

2. Экспериментальная часть

В качестве субстратов для получения комплексов включений были использованы синтезированные нами [18] гидразиды (1 и 2), а также их гидразоновые производные: N-(4-(диэтиламино)-2-гидроксибензилиден)-2-гидроксибензогидразид (3), N-(4-(диэтиламино)-2-гидроксибензилиден)-4-гидроксибензогидразид (4). В качестве комплексообразователя был выбран β -ЦД производства “Fluka” (США) (чистота 99%). Физико-химические характеристики и данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C комплексов гидразидов снимали на спектрометре JNM-ECA 400 (399.78 и 100.53 МГц соответственно) с использованием растворителя DMSO-d_6 .

Термогравиметрический (ТГ), дифференциальный термический (ДТГ) и дифференциально-сканирующий калориметрический (ДСК) анализ проводили на оборудовании ДТА/ДСК (Labsys EVO, Setaram, Франция) в динамическом режиме в диапазоне температур 30-500°C при скорости нагрева 100°C/мин в атмосфере азота и воздуха.

Исследования молекулярного докинга

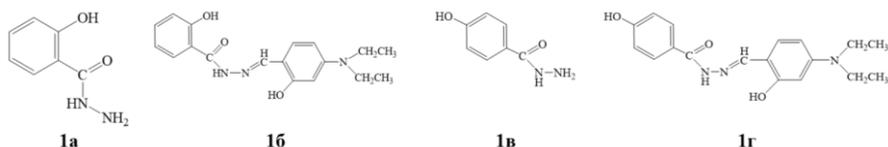
Структуры молекул α -, β -, γ -ЦД были скачаны из базы данных PubChem Substance and Compound (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>): 444913 - α -ЦД, 444041 β -ЦД, 5287407 γ -ЦД. Молекулярные структуры ЦД, гидразидов и гидразонов **1a-d** были экспортированы в 2D-редактор ChemDraw [19]. Процедура молекулярного докинга проводилась с использованием программного обеспечения AutoDock Vina и AutoDock MGL Tools 1.5. [19,20] и использовали следующие сетчатые координаты активного рецептора: ($x = -0,0148, y = -0,11, z = -0,03$) для структуры α -ЦД, ($x = -26,173, y = -30,009, z = -13,283$) для структуры β -ЦД, и ($x = -0,927, y = 5,86, z = 3,612$) для γ -ЦД. На основании результатов докинга был выполнен сравнительный анализ афинности связывания и межмолекулярных взаимодействий образующихся комплексов включения.

Термографические измерения

Термодеструкцию образцов **1a-g** проводили с помощью дифференциального сканирующего калориметра LabsysEvoTG-DTA/DSC в корундовых тиглях в интервале температур от 30 до 700°C в потоке аргона (при скорости потока защитного и продувочного газа 20 и 50 мл в минуту соответственно). Обработка результатов измерений была выполнена с помощью пакета программ «OriginLab» и дистрибутива «Python Anaconda 3».

3. Результаты и обсуждение

В данной работе в качестве гостевых субстратов были взяты гидразиды и гидразоны 2- и 4-гидроксibenзойной кислоты [18].



Исследования молекулярного докинга

С целью выбора наиболее эффективного комплексообразующего агента из трех ЦД было выполнено исследование комплексов «хозяин-гость» для системы циклодекстрин-гидразон с молярным соотношением 1:1 (схема 1) методом молекулярного докинга с оценкой афинности связывания. В качестве объектов исследования выступили молекулы гидразонов **1a-1g**

(«гости»), а также молекулярные контейнеры α -, β - и γ -циклодекстринов («хозяева»).

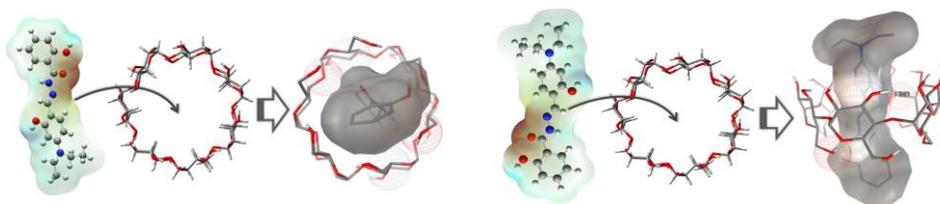


Схема 1 - Схемы образования молекулярных контейнеров гидразона **1b** с β -циклодекстрином

В рамках подготовки молекулярных структур объектов исследования к докингу их геометрия была первоначально оптимизирована методом DFT RB3LYP/6-31G CPCM (water) для определения наиболее устойчивых конформаций и оценки их параметров. На рис. 1 представлены полученные в результате полной оптимизации геометрии наиболее устойчивые конформации молекул гидразонов **1a-г**, а также α -, β - и γ -ЦД.

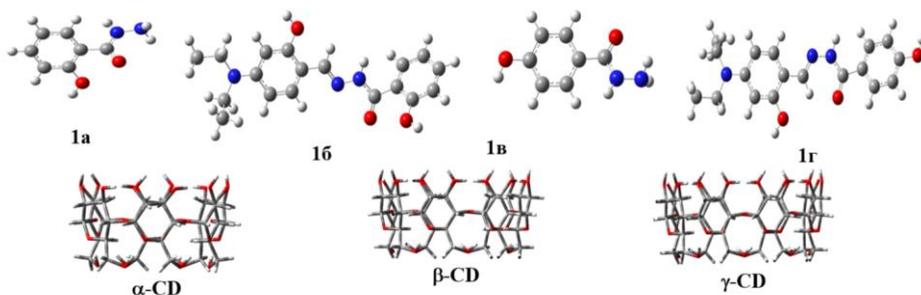


Рисунок 1 - Оптимизированные геометрии объектов исследования

Как видно из представленных на рис. 1 данных, каркас молекул гидразонов характеризуется определенной жесткостью благодаря наличию устойчивых к конформационной деформации бензольных колец, а также наличию препятствующей свободному вращению $C=NN$ -группы. Двойственная природа ЦД позволяет им включать гидрофобные молекулы-гости внутри себя, улучшая их растворимость и стабильность в водных растворах. Соотношение геометрических параметров молекул гидразонов в качестве «гостей» с размерами полостей молекул α -, β - и γ -ЦД позволяет предположить наиболее эффективное связывание с β - и γ -ЦД, так как «контейнер» молекулы α -ЦД слишком мал для вмещения молекул исследуемых гидразонов.

Полученные в результате оптимизации геометрии объектов исследования были сконвертированы в *.pdb формат и использованы для выполнения процедуры молекулярного докинга комплексов включения по типу «хозяин-гость» с молярным соотношением 1:1. Полученные в результате молекулярного докинга афинности связывания представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Афинность связывания для комплексов гидразон - ЦД (1:1)

Циклодекстрин Гидразон	α -ЦД	β - ЦД	γ - ЦД
1a	-4.2	-5.0	-4.5
1b	-5.3	-5.7	-5.1
1c	-5.0	-5.3	-4.8
1d	-4.2	-5.7	-4.3

Как следует из представленных в таблице 1 данных, наилучшее связывание все гидразоны проявили с β -ЦД, чуть менее эффективное связывание в большинстве случаев было продемонстрировано с γ -ЦД, за исключением гидразонов **1б** и **1в**, которые после β -ЦД более эффективно взаимодействовали с α -ЦД. Наилучшее значение афинности связывания от -5,0 до -5,7 ккал/моль гидразоны **1а-г** продемонстрировали с β -ЦД. Наихудшее связывание продемонстрировали гидразоны **1а** и **1г** с α - ЦД, показав афинность связывания -4,2 ккал/моль. Достаточно эффективное взаимодействие гидразонов **1б** и **1в** (афинность связывания -5,3 и -5,0 ккал/моль соответственно) с α -ЦД, что по-видимому, обусловлено наличием в них длинного -C-N-N=C- мостика, а также полярных -C=O и -C-O-N, обеспечивающих проникновение и закрепление молекулы гостя в полость хозяина. Анализ представленных на рис.2 с геометрией комплексов гидразон-циклодекстрин показывает, что с α -ЦД гидразоны **1а** имеют поверхностное связывание, без проникновения молекулы гостя в полость хозяина, что проявляется в низких значениях афинности связывания. Интересно отметить, что в случае с γ -ЦД, несмотря на проникновение молекул «гостей» внутрь полости тора, исследуемые гидразоны демонстрируют менее эффективное связывание, чем в случае с β -ЦД. Это обусловлено, по-видимому, несоответствием размера полости тора γ -ЦД геометрическим параметрам молекул гидразонов - в ряде случаев можно отметить, как молекула «гостя» буквально «проваливается» сквозь полость γ -ЦД (рисунок 2).

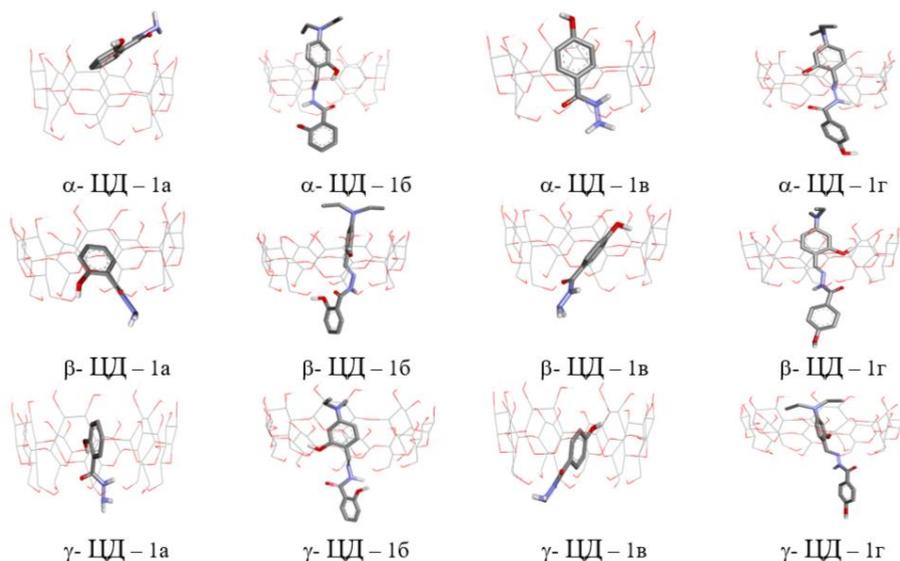


Рисунок 2 - Лучшие позы связывания гидразонов **1а-г** с α -, β - и γ -ЦД

В целом, моделирование с помощью инструментов молекулярного докинга позволило выявить β - ЦД как наиболее эффективный комплексообразующий агент для исследуемых гидразонов. Все исследуемые гидразоны продемонстрировали наилучшее значение афинности связывания с β - ЦД. При этом для молекул **1б**, **1в** комплексообразователем второго выбора может быть рекомендован α - ЦД, а для остальных - γ - ЦД. Эффективность связывания исследуемых гидразонов с ЦД обеспечивается прежде всего соответствием геометрических параметров молекул «гостя» и «хозяина», а также наличием и положением функциональных, способных к возникновению межмолекулярных взаимодействий между ними.

Термическая стабильность.

Термическая стабильность образованных комплексов включения гидразидов и их гидразоновых производных с β -ЦД были исследованы методом термогравиметрического анализа (ТГА). Метод ТГА позволяет учитывать изменение массы супрамолекулярных комплексов включением субстратов от температуры (рисунок 3) и на основе ее пиков точно определять скорость термического разложения изучаемых образцов.

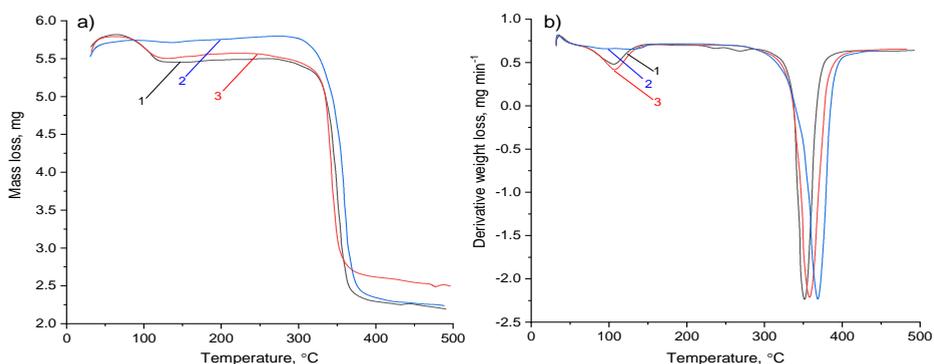


Рисунок 3 - Термогравиметрические кривые ЦД (1), физические смеси ЦД с гидразоном (2) и комплекс включения ЦД:1d (3)

Кривые, представленные на рисунке 3, отображают результаты ТГА и производного термогравиметрического анализа (ДТГ) для различных образцов: ЦД, его физических смесей с гидразоном, а также комплекса включения ЦД:1d. На ТГА-кривых (рисунок 3, а) показано изменение массы образцов (ТГ, мг) в зависимости от температуры (°С), а на ДТГ-кривых (рисунок 3, б) - скорость изменения массы (мг/мин) по мере нагревания. Процесс термической деструкции ЦД, а также физической смесей ЦД с гидразоном и комплексным ЦД:1d протекает в несколько стадий, сопровождающихся потерями массы, фиксируемыми на кривых ТГ и ДТГ. Как видно из рисунка 3, для ЦД и физических смесей с гидразоном потеря массы, связанная с удалением воды, происходит при ~100°С (3.80 мг, 3.50 мг), тогда как для комплекса включения ЦД:1d - при 115°С (4.20 мг), что свидетельствует о более сильном связывании воды в комплексе. Это подтверждается более выраженным низкотемпературным пиком на ДТГ-кривой (рисунок 3, б). В интервале температуры 305-365°С для 1-го образца (ЦД), 305-375°С для 3-го образца (ЦД:1d), а также 305-385°С для физической смеси ЦД с гидразоном наблюдаются эффекты, сопровождающиеся резкой потерей массы, что свидетельствует о начале процесса термической деструкции и разделения компонентов комплексов (рисунок 3), при этом ТГ- и ДТГ-кривые показывают, что основные разложения комплекса включения ЦД:1d начинаются при более низкой температуре (ДТГ max=357°С), чем для физических смесей ЦД с гидразоном (ДТГ max=367°С), что свидетельствует о снижении термической устойчивости комплекса включения ЦД:1d по сравнению с физическими смесями ЦД с гидразоном. Однако наблюдается, что комплекс включения ЦД:1d способствует уменьшению термической стабильности самого ЦД (таблица 2).

Таблица 2 - Данные термограмм комплексов β -ЦД, физические смеси ЦД с гидразоном и комплекса включения ЦД:Г

Параметр	β -ЦД	Физическая смесь ЦД с гидразоном	Комплекс включения ЦД:Г
Температура начала потери массы, °С	100°С	115°С	100°С
Температура максимальная скорость разложения (ДТГ max), °С	°С	357°С	°С
Потеря массы на начальном этапе (до 150°С), %	63.33%/3.80 мг	58.33%/3.50 мг	70.00%/4.20 мг
Температурный диапазон основных разложений, °С	305–376°С	305–400°С	305–393°С
Остаточная масса, %	36.66%/2.2 мг	41.67%/2.5 мг	30.0%/1.8 мг

4. Заключение

Гидразоны 2- и 4-гидроксibenзойной кислоты с β - и γ -ЦД образуются комплексы включения субстратов с молекулами β - и γ -ЦД. Процесс комплексообразования субстратов протекает в одинаковой степени с участием как внутренних протонов циклодекстриновой полости, так и расположенных на внешней поверхности с образованием смешанных супрамолекулярных комплексов. Соотношение геометрических параметров молекул гидразонов в качестве «гостей» с размерами полостей молекул α -, β - и γ -ЦД позволяет предположить наиболее эффективное связывание с β - и γ -ЦД. Результаты анализов термодеструкции комплексов свидетельствуют о повышении термостабильности молекулы ЦД при включении в его полость биологически активного компонента.

Финансирование: Приводится информация о финансировании исследований.

Благодарности: Выражается благодарность тем, кто помог вам в подготовке вашей работы.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов между авторами.

2 - ЖӘНЕ 4-ГИДРОКСИБЕНЗОЙ ҚЫШҚЫЛДАРЫНЫҢ ГИДРАЗОНДАРЫНЫҢ ЦИКЛОДЕКСТРИНДЕРМЕН КЛАТРАТ КЕШЕНДЕРІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ ҚАСИЕТТЕРІ

С. Д. Фазылов^{1*}, О. А. Нұркенов¹, И. А. Пустолайкина², А. Ж. Сәрсенбекова²,
Ж. Б. Сәтбаева², Р. Е. Бакирова³, А. К. Сви́дерский⁴, А. Ж. Меңдібаева¹,
Б. Ж. Аширбекова³

¹ҚР органикалық синтез және көмір химиясы институты, Қарағанды, Қазақстан

²Е. А. Бөкетов атындағы Қарағанды университеті, Қарағанды, Қазақстан

³Қарағанды медициналық университеті, Қарағанды, Қазақстан

⁴О. Байқоңыров атындағы Жезқазған университеті, Жезқазған, Қазақстан

*E-mail: iosu8990@mail.ru

Түйіндемe. *Мақсаттары мен міндеттері.* Жұмыста сулы - спиртті ортада циклодекстриндері (β -ЦД, γ -ЦД) бар бензойдың 4-және 2-гидроксигидразидтері мен олардың гидразондарының суда еритін қосындыларын алу бойынша зерттеу нәтижелері келтірілген. *Әдістері.* Молекулалық қондыру және модельдеу әдістерімен алынған гидразондардың α -, β -, γ -циклодекстриндермен күрделі кешен түзілуін *in silico* зерттеуі жүргізілді. *Нәтижелер.* Барлық зерттелген гидразондар β -циклодекстринмен байланысу афиналығының ең жақсы мәнін көрсетті. Зерттелетін гидразондарды циклодекстринмен байланыстыру тиімділігі, ең алдымен, "қонақ" және "қожайын" молекулаларының геометриялық параметрлерінің сәйкестігімен, сондай-ақ молекулааралық сутегі байланыстарының түзілуімен қамтамасыз етіледі. Зерттелетін гидразондардың комплекс түзілуі циклодекстрин қуысының ішкі протондарының қатысуымен, қонустың сыртқы бетінде орналасқан, аралас супрамолекулалық кешендер түзеді. Алынған кешендердің спектрлік және термомехимиялық қасиеттері ИҚ-, ^1H және ^{13}C ЯМР спектроскопиясымен сипатталды. *Қорытынды.* Жұмыста ұсынылған бензой қышқылының гидразон туындыларын инкапсуляциялаудың оңтайлы шарттары ұқсас қосылыстардың суда еритін түрлерін алу кезінде пайдаланылуы мүмкін.

Түйінді сөздер: бензой қышқылының гидразиді, гидразондар, циклодекстриндер, супрамолекулалық кешен, термографиялық талдау.

Фазылов Серік Драхметұлы	ҚР ҰҒА Академигі, химия ғылымдарының докторы, профессор
Нүркенов Оралғазы Ақтайұлы	Химия ғылымдарының докторы, профессор, зертхана меңгерушісі
Пустолайкина Ирина Анатольевна	Химия ғылымдарының кандидаты, қауымдастырылған профессор
Сәрсенбекова Ақмарал Жақановна	Химия ғылымдарының кандидаты, қауымдастырылған профессор
Сәтбаева Жанаркүл Болсынбековна	Кіші ғылыми қызметкер
Бакирова Рысжан Емельевна	Медицина ғылымдарының докторы, профессор
Свидерский Александр Константинович	Химия ғылымдарының докторы, профессор
Меңдібаева Анель Жанатовна	Кіші ғылыми қызметкер
Аширбекова Болаткүл Жүзбаевна	Кіші ғылыми қызметкер

Список литературы

1. Popiolek L. Hydrazide-hydrazones as potential antimicrobial agents: overview of the literature since 2010. *Med Chem. Res.* **2016**, 26, №2, 287–301. DOI: 10.1007/s00044-016-1756-y
2. Papakonstantinou-Garoufalas S., Pouli N., Marakos P., ChytiroglouLadas A. *Farmaco*, **2002**, 57, 973–977.
3. Belyaeva E.R., Yu V., Myasoedova N.M., Ishmuratova G., Ishmuratov Yu. Synthesis and Biological Activity of N-Acylhydrazones. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, **2022**, 48, 1123. DOI: 10.1134/S1068162022060085
4. Vicini P., Zani F., Cozzini P., Doytchinova I. Hydrazones of 1,2-benzisothiazole hydrazides: synthesis, antimicrobial activity and QSAR investigations. *Eur J. Med. Chem.* **2002**, 37, 553–564. DOI: 10.1016/s0223-5234(02)01378-8
5. Kaymakçioğlu B.K., Rollas S. Synthesis, characterization and evaluation of antituberculosis activity of some hydrazones. *Farmaco*. **2002**, 57, 595-599. DOI: 10.1016/s0014-827x(02)01255-7
6. Maccari R., Ottanà R., Vigorita M.G. Chiral 3,3'-(1,2-ethanediyl)-bis[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-thiazolidinones] with anti-inflammatory activity. Part 11: evaluation of COX-2 selectivity and modeling. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2509-2513. DOI: 10.1016/s0968-0896(02)00518-7
7. Melnyk P., Leroux V., Sergheraert C., Grellier P. Design, synthesis and *in vitro* antimalarial activity of an acylhydrazone library. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 31-35. DOI: 10.1016/j.bmcl.2005.09.058

8. Todeschini A.R., Miranda A.L.P., Silva K.C.M., Parrini S.C., Barreiro E.J. Synthesis and evaluation of analgesic, anti-inflammatory and antiplatelet properties of new 2-pyridylarylhydrazone derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 189-199. DOI: 10.1016/s0223-5234(98)80008-1
9. Abdel-Aziz H.A., Aboul-Fadl T., Al-Obaid A.R., Ghazzali M., Al-Dhfyhan A., Contini A. Design, synthesis and pharmacophoric model building of novel substituted nicotinic acid hydrazones with potential antiproliferative activity. *Archives of pharmacal research.* **2012**, *35*, 1543. DOI:10.1007/s12272-012-0904-2
10. Rhalil N.A., Ahmed E.M., Zaitone S.A. Synthesis of new nicotinic acid derivatives and their evaluation as analgesic and antiinflammatory agents. *Chemical and pharmaceutical Bulletin*, **2013**, *61*, 33. DOI:10.1248/cpb.c13-00261
11. Verma G., Marella A., Shaquiquzaman M., Akhtar M., Rahmat M., Alam M.M. A review exploring biological activities of hydrazones. *Journal of pharmacy and bioallied sciences*, **2014**, *6*, 69. DOI:10.4103/0975-7406.129170
12. Jansook P., Ogawa N., Loftsson T. Cyclodextrins: structure, physicochemical properties and pharmaceutical applications. *International Journal of Pharmaceutics*, **2018**, *5*, 535. DOI:10.1016/j.ijpharm.2017.11.018
13. T. Endo, H. Ueda. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2004**, *29*, 1
14. Pinho E., Soares G., Henriques M. Evaluation of antibacterial activity of caffeic acid encapsulated by β -cyclodextrins. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, **2015**, *81*, 205-2014.
15. Borges A., Ferreira C., Saavedra C., Simoes M. Micro. Antibacterial activity and mode of action of ferulic and gallic acids against pathogenic bacteria. *Drug. Resist.* **2013**, *19*, 256-265. DOI: 10.1089/mdr.2012.0244
16. Funk Schwabe, L.K.H. Fro'mming. Composition and properties of freeze-dried products of nicotinic acid with 3-Cyclodextrin and heptakis (2,6-0-dimethyl)-3-cyclodextrin. *Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry*, **1993**, *16*, DOI:10.1007/BF00708711
17. Zhdanov Y.A., Alekseev Y.E., Kompantseva E.V., Vergeichik E.N. Induced optical activity in cyclodextrin complexes. *Russian chemical reviews*, **1992**, *61*(6), 563-575. DOI: 10.1070/RC1992v061n06ABEH000984
18. Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Satpaeva Zh., Seilkhanov T.M., Turdybekov D.M., Mendibaeva A.Zh., Akhmetova S.B., Shulgau Z.T., Alkhimova L.E., Kulakov I.V. Synthesis, structure and biological activity of hydrazones derived from 2- and 4-hydroxybenzoic acid hydrazides. *Chemical Data Collections*, **2023**, *48*, 1-13. DOI: 10.1016/j.cdc.2023.101089
19. Evans D. A. History of the Harvard ChemDraw Project. *Angewandte Chemie International Edition*, **2014**, *53*(42), 11140. DOI:10.1002/anie.201405820.
20. Castronuovo G., Niccoli M. Thermodynamics of inclusion complexes of natural and modified cyclodextrins with acetylsalicylic acid and ibuprofen in aqueous solution at 298 K. *Thermochimica Acta*, **2013**, *557*, 44-49. DOI: 10.1016/j.tca.2013.01.037

References

1. Popiolek L. Hydrazide-hydrazones as potential antimicrobial agents: overview of the literature since 2010. *Med Chem. Res.* **2016**, *26*, №2, 287-301. DOI: 10.1007/s00044-016-1756-y
2. Papakonstantinou-Garoufalios S., Pouli N., Marakos P., ChytyroglouLadas A. *Farmaco*, **2002**, *57*, 973-977.
3. Belyaeva E.R., Yu V., Myasoedova N.M., Ishmuratova G., Ishmuratov Yu. Synthesis and Biological Activity of N-Acylhydrazones. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, **2022**, *48*, 1123. DOI: 10.1134/S1068162022060085
4. Vicini P., Zani F., Cozzini P., Doytchinova I. Hydrazones of 1,2-benzisothiazole hydrazides: synthesis, antimicrobial activity and QSAR investigations. *Eur J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 553-564. DOI: 10.1016/s0223-5234(02)01378-8
5. Kaymakçiođlu B.K., Rollas S. Synthesis, characterization and evaluation of antituberculosis activity of some hydrazones. *Farmaco*. **2002**, *57*, 595-599. DOI: 10.1016/s0014-827x(02)01255-7
6. Maccari R., Ottanà R., Vigorita M.G. Chiral 3,3'-(1,2-ethanediy)-bis[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-thiazolidinones] with anti-inflammatory activity. Part 11: evaluation of COX-2 selectivity and modeling. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2509-2513. DOI: 10.1016/s0968-0896(02)00518-7

7. Melnyk P., Leroux V., Sergheraert C., Grellier P. Design, synthesis and *in vitro* antimalarial activity of an acylhydrazone library. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 31-35. DOI: 10.1016/j.bmcl.2005.09.058
8. Todeschini A.R., Miranda A.L.P., Silva K.C.M., Parrini S.C., Barreiro E.J. Synthesis and evaluation of analgesic, anti-inflammatory and antiplatelet properties of new 2-pyridylarylhydrazone derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 189-199. DOI: 10.1016/s0223-5234(98)80008-1
9. Abdel-Aziz H.A., Aboul-Fadl T., Al-Obaid A.R., Ghazzali M., Al-Dhfyhan A., Contini A. Design, synthesis and pharmacophoric model building of novel substituted nicotinic acid hydrazones with potential antiproliferative activity. *Archives of pharmacal research.* **2012**, *35*, 1543. DOI:10.1007/s12272-012-0904-2
10. Rhalil N.A., Ahmed E.M., Zaitone S.A. Synthesis of new nicotinic acid derivatives and their evaluation as analgesic and antiinflammatory agents. *Chemical and pharmaceutical Bulletin*, **2013**, *61*, 33. DOI:10.1248/cpb.c13-00261
11. Verma G., Marella A., Shaquiquzaman M., Akhtar M., Rahmat M., Alam M.M. A review exploring biological activities of hydrazones. *Journal of pharmacy and bioallied sciences*, **2014**, *6*, 69. DOI:10.4103/0975-7406.129170
12. Jansook P., Ogawa N., Loftsson T. Cyclodextrins: structure, physicochemical properties and pharmaceutical applications. *International Journal of Pharmaceutics*, **2018**, *5*, 535. DOI:10.1016/j.ijpharm. 2017.11.018
13. T. Endo, H. Ueda. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2004**, *29*, 1
14. Pinho E., Soares G., Henriques M. Evaluation of antibacterial activity of caffeic acid encapsulated by β -cyclodextrins. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, **2015**, *81*, 205-2014.
15. Borges A., Ferreira C., Saavedra C., Simoes M. Micro. Antibacterial activity and mode of action of ferulic and gallic acids against pathogenic bacteria. *Drug. Resist.* **2013**, *19*, 256-265. DOI: 10.1089/mdr.2012.0244
16. Funk Schwabe, L.K.H. Fro"mring. Composition and properties of freeze-dried products of nicotinic acid with 3-Cyclodextrin and heptakis (2,6-0-dimethyl)-3-cyclodextrin. *Journal of inclusion phenomena and macrocyclic chemistry*, **1993**, *16*, DOI:10.1007/BF00708711
17. Zhdanov Y.A., Alekseev Y.E., Kompantseva E.V., Vergeichik E.N. Induced optical activity in cyclodextrin complexes. *Russian chemical reviews*, **1992**, *61(6)*, 563-575. DOI: 10.1070/RC1992v061n06ABEH000984
18. Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Satpaeva Zh., Seilkhanov T.M., Turdybekov D.M., Mendibaeva A.Zh., Akhmetova S.B., Shulgau Z.T., Alkhimova L.E., Kulakov I.V. Synthesis, structure and biological activity of hydrazones derived from 2- and 4-hydroxybenzic acid hydrazides. *Chemical Date Collections*, **2023**, *48*, 1-13. DOI: 10.1016/j.cdc.2023.101089
19. Evans D. A. History of the Harvard ChemDraw Project. *Angewandte Chemie International Edition*, **2014**, *53(42)*, 11140. DOI:10.1002/anie.201405820
20. Castronuovo G., Niccoli M. Thermodynamics of inclusion complexes of natural and modified cyclodextrins with acetylsalicylic acid and ibuprofen in aqueous solution at 298 K. *Thermochimica Acta*, **2013**, *557*, 44-49. DOI: 10.1016/j.tca.2013.01.037