

Краткая информация о проекте AP23488327

Наименование	Разработка потенциальных анальгетических средств неопиоидной природы на основе N-ацильных производных декагидрохинолина
Актуальность	Повышение качества жизни и увеличение ее продолжительности сегодня находится в прямой зависимости от уровня развития фармакологической сферы, результативность которой напрямую связана с успехами синтетической органической химии. В ежегодном послании главы государства президент Республики Казахстан Касым-Жомарт Токаев обозначил, что фармацевтическая промышленность республики и система здравоохранения нуждается в серьезной модернизации. Им было отмечено, что долю лекарственных средств и медицинских изделий отечественного производства необходимо довести до 50% уже к 2025 году, тем самым уменьшив зависимость внутреннего рынка от импортных лекарственных средств. Синтез новых эффективных и безопасных болеутоляющих средств по сей день остается одним из приоритетных направлений медицинской химии во всем мире. Во многих лабораториях синтетического профиля, занимающихся разработкой новых лекарственных средств, ведутся интенсивные исследования по поиску эффективных анальгетиков различных классов органических соединений, не проявляющих выраженных наркотических свойств. Потребность в новых анальгетических средствах вызвана тем, что применяемые в медицинской практике Казахстана и ближнего зарубежья высокоэффективные болеутоляющие средства (морфин, промедол, фентанил, бупренорфин, морадол, трамал и др.) проявляют наркотические свойства, что с одной стороны ограничивает их длительное применение, а с другой создает основу для незаконного потребления и оборота наркотиков. Изыскание новых потенциальных анальгетиков в ряду N-ацильных производных декагидрохинолина, как показывает литературный обзор, представляет собой перспективное, но недостаточно изученное направление исследований. В этой связи получение соединений на основе вышеупомянутого класса N-гетероциклов, обладающего богатым стереохимическим разнообразием его структур, может позволить найти новые недорогие анальгетические средства с низкой наркотической активностью, а также исследовать влияние пространственного строения новых производных на их активность. Ключевая идея проекта состоит в использовании 2-метил-4-кетодакагидрохинолина в качестве исходного соединения, обладающего большим стереохимическим разнообразием и широким спектром биологической активности. Выбор такого бигетероциклического субстрата обусловлен рядом причин. Как показывает обзор литературы, амиды декагидрохинолина проявляют выраженную анальгетическую активность, обусловленную взаимодействием с каннабиноидными CB1 и CB2-рецепторами. Обезболивающий эффект, вызванный

	воздействием молекулы не на рецепторы опиоидного типа, а на другие молекулярные мишени, исключает проявление выраженных наркотических свойств. В связи с этим идея проекта заключается в том, что синтезированные амиды декагидрохинолина будут вызывать обезболивание преимущественно или исключительно за счет связывания с рецепторами каннабиноидной системы, и поэтому, не будут вызывать наркотическую зависимость.
Цель	Разработать, синтезировать и оценить анальгетическую эффективность индивидуальных стереоизомеров N-ацильных производных декагидрохинолина.
Задачи	Компьютерный скрининг фармакологических свойств N-ацильных производных декагидрохинолина. Данная задача предполагает проведение <i>in silico</i> анализа N-ацилпроизводных декагидрохинолина с использованием программ PASS, ProTox-II и SwissADMET. PASS идентифицирует потенциальные анальгетические свойства, ProTox-II оценивает токсичность, а SwissADMET прогнозирует параметры ADME и фармакокинетику. Полученные данные послужат основой для выбора перспективных производных декагидрохинолина, что будет определять последующий синтез и исследования <i>in vivo</i>. Синтез N-ацильных производных декагидрохинолина, отобранных по итогам <i>in silico</i> анализа фармакологических свойств. Будут синтезированы новые N-ацильные производные декагидрохинолина и проведено их исследование при помощи спектральных методов. 2.1 Однореакторный синтез 2-метил-4-кетodeкагидрохинолина. Планируется синтезировать исходные прекурсоры 2-метил-4-кетodeкагидрохинолина в виде α-, β - и γ-изомеров с использованием эффективной методики без выделения промежуточных продуктов, что должно обеспечить высокий выход целевого продукта. 2.2 Синтез магнийорганических реагентов и проведение реакций Гриньяра с изомерами 2-метилдекагидрохинолона-4. Будет проведен магнийорганический синтез с изомерами 2-метилдекагидрохинолона-4, изучены закономерности нуклеофильного присоединения по Гриньяру, проведено исследование влияния температуры, времени синтеза, а также химической природы растворителя на скорость и выход продуктов реакции. Полученные аминоспирты будут разделены на аксиальные и экваториальные изомеры. 2.3 Синтез хлорангидридов кислот и получение

	амидов декагидрохинолина Будет проведено N-ацилирование аминоспиртов хлорангидридами кислот и получены соответствующие амиды декагидрохинолинового ряда. В процессе синтеза будут определены оптимальные условия очистки и выделения чистых индивидуальных стереоизомеров, включая выбор экстрагента, растворителей для перекристаллизации, состав элюентов для ТСХ-анализа и др. Для каждого индивидуального соединения будут записаны ИК-, хромато-масс-, а также ^1H-, ^{13}C-, двумерные спектры ЯМР. Расшифровка и интерпретация полученных данных помогут установить чистоту, структуру и особенности пространственного строения гетероциклических амидов. Абсолютная пространственная конфигурация соединений будет определена методом PCA. In vivo изучение анальгетической активности новых производных декагидрохинолина на мышинной модели термического раздражения и определение острой токсичности (LD50). В данной задаче планируется провести биотестирование для выявления анальгетической активности. Эксперименты будут проводиться с использованием метода "горячей пластинки" на белых лабораторных мышах, вводя им подкожно синтезированные амиды. Оценка болевой чувствительности будет производиться путем измерения латентного времени реакции на боль. Также планируется исследовать механизм анальгетического действия и определить острую токсичность для установления показателя LD50. Для обеспечения достоверности результатов, мы будем использовать статистический анализ данных с применением программы Statistica 6.0 и непараметрических методов, учитывая различия в распределении данных в группах.
Ожидаемые и достигнутые результаты	В ходе реализации проекта будут достигнуты следующие результаты: 1) Новые индивидуальные изомеры N-ацильных производных декагидрохинолина, которые будут охарактеризованы на основании анализа ИК-, масс-спектров, а их пространственное строение будет установлено на основе детальной интерпретации одномерных и двумерных спектров ЯМР; 2) Будут определены оптимальные условия синтеза новых амидов декагидрохинолинового ряда (температура, время синтеза, природа растворителя); 3) Будет проведен компьютерный скрининг всех синтезированных соединений с помощью программ PASS, ProTox-II и SwissADMET для первичного отбора

	потенциальных анальгетических средств; 4) Для некоторых наиболее перспективных соединений будет исследована анальгетическая активность, острая токсичность и механизм обезболивания на лабораторных мышах. Основываясь на результатах исследований, мы планируем опубликовать: - не менее 3 (трех) статей и (или) обзоров в рецензируемых научных изданиях по научному направлению проекта, индексируемых в Science Citation Index Expanded и входящих в 1 (первый), 2 (второй) и (или) 3 (третий) квартиль по импакт-фактору в базе Web of Science и (или) имеющих процентиль по CiteScore в базе Scopus не менее 60 (шестидесяти); - не менее 1 (одной) статьи или обзора в рецензируемом зарубежном или отечественном издании, рекомендованном КОКНВО; - либо не менее 2 (двух) статей и (или) обзоров в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в Science Citation Index Expanded и входящих в 1 (первый) и (или) 2 (второй) квартиль по импакт-фактору в базе Web of Science и (или) имеющих процентиль по CiteScore в базе Scopus не менее 70 (семидесяти); - либо не менее 1 (одной) статьи или обзора в рецензируемом научном издании, индексируемом в Science Citation Index Expanded и входящем в 1 (первый) квартиль в базе Web of Science или имеющем процентиль по CiteScore в базе Scopus не менее 90 (девяносто). В результате проведенных исследований будет синтезирован ряд новых N-ацильных производных декагидрохинолина, которые будут иметь потенциал выступить в качестве альтернативы имеющимся на отечественном фармацевтическом рынке обезболивающим средствам. Опубликованные результаты испытаний анальгетической активности и токсичности станут подспорьем для дальнейших исследований в области медицинской химии по части их практического применения. Потребителем полученных результатов являются все исследователи, занимающиеся поиском эффективных лекарственных средств в ряду насыщенных азагетероциклов. Распространение результатов работ среди потенциальных пользователей, сообщества ученых и широкой общественности будет осуществляться путем участия и представления докладов в зарубежных и отечественных научных конференциях, а также с привлечением СМИ. Достигнутые научные результаты могут быть использованы в области молекулярного дизайна полифункциональных бициклических соединений, особенно в области изучения их биологической активности и установления фундаментальных зависимостей в ряду структура-активность. Возможными потребителями результатов являются такие крупные фармацевтические компании как Геден Рихтер (г. Алматы), ГЕТЦ Фарма
--	--

(Пвт.) Лимитед (Пакистан) (г. Алматы) и др.

Поскольку выполнение данного исследования лежит на стыке органического синтеза и медицинской химии, оно носит междисциплинарный характер и, поэтому, будет способствовать продвижению и популяризации фундаментальных исследований в этой области при участии научных коллективов разной специализации.

Задача 1: Компьютерный скрининг фармакологических свойств

Проведен *in silico* анализ библиотеки из 428 структур производных декагидрохинолина. Для прогнозирования спектра биологической активности был использован веб-сервис PASS online. Оценка острой пероральной токсичности проводилась с помощью программы ProTox-III, а фармакокинетические дескрипторы и степень лекарствовоподобия оценивались с использованием веб-сервиса SwissADMET.

Основные результаты:

Сформирован перечень молекул-кандидатов, характеризующихся наибольшей вероятностью проявления анальгетической активности ($Pa > 80\%$).

Отобраны соединения с высокими теоретическими показателями LD50 и соответствием правилам лекарственного подобия (Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge).

Для всех проанализированных соединений спрогнозирован высокий показатель биодоступности, равный 0,55, что свидетельствует об их потенциале в качестве кандидатов в лекарственные средства.

Задача 2: Синтез и разделение исходных соединений
Работа посвящена синтезу и разделению стереоизомеров 2-метил-4-кетодакагидрохинолина.

Основные результаты:

Осуществлен синтез исходного 1-винилэтинилциклогексанола-1 двумя методами. Установлено, что синтез из винилацетилена является более эффективным, обеспечивая выход целевого продукта 91,6%.

Проведен одnoreакторный синтез 2-метил-4-кетодакагидрохинолина согласно запатентованной методике. Продукт получен в виде смеси стереоизомеров, в которой преобладают γ - (~70%) и α -изомеры (~22-26%).

Разработаны и апробированы три метода разделения стереоизомеров:

Дробная перекристаллизация гидрохлоридов из этанола.

Разделение путем кристаллизации тригидрата γ -изомера из водного раствора.

	Выделение α-изомера в виде его сукцината. Задача 3: Синтез N-замещенных производных Проведен синтез N-пропаргильных производных и их оксимов на основе индивидуальных стереоизомеров 2-метил-4-кетодакагидрохинолина . <i>Основные результаты:</i> Осуществлен синтез N-пропаргил-2-метил-4-кетодакагидрохинолинов путем алкилирования соответствующих аминокетонов пропаргилбромидом в среде ацетона в присутствии K_2CO_3. При исследовании кинетики установлено, что алкилирование аксиального α-изомера протекает быстрее (5,5 часов) и с более высоким выходом (95,5%), чем алкилирование экваториального γ-изомера (12 часов, 78,2%). Данная закономерность объясняется стерическими препятствиями, создаваемыми метильной группой у γ-изомера. Разработан эффективный механохимический метод синтеза оксимов N-пропаргил-2-метил-4-кетодакагидрохинолинов. Метод позволяет получать целевые продукты с выходами >96% за 2-3 минуты, что является значительным улучшением по сравнению с традиционным синтезом в растворителе (выходы 74-78% за 120-180 минут). Методом рентгеноструктурного анализа подтверждена молекулярная структура синтезированных N-пропаргилкетонов и установлено, что в условиях механохимического синтеза оксимы образуются исключительно в виде термодинамически стабильного E-изомера.
Имена и фамилии членов исследовательской группы с их идентификаторами (Scopus Author ID, Researcher ID, ORCID, при наличии) и ссылками на соответствующие профили	1. Турмуханова Миргуль Журагатовна (Scopus ID: 36105529200 Researcher ID: I-3313-2017 ORCID: 0000-0002-1601-0946) 2. Дюсебаева Мольдыр Акимжановна (Scopus ID: 56784212700 Researcher ID: A-6708-2015 ORCID: 0000-0003-3873-5099) 3. Берганаева Гульзат Ергазиевна (Scopus ID: 57224928065 Researcher ID: GZB-2372-2022 ORCID: 0000-0002-7213-7458) 4. Камбарова Мира Камбарқызы 5. Стародубцева Алена Анатольевна 6. Дубровский Владислав Андреевич (Researcher ID: GZK-3470-2022 ORCID: 0000-0002-0925-3335) 7. Сосин Вадим Георгиевич 8. Шойбек Карина Сергеевна (ORCID: 0000-0003-0469-1550) 9. Садық Әлиман Төлеубекқызы

Список публикаций со ссылками на них	2 статьи на рецензировании
Информация о патентах	=