

Атауы	Декагидрохиолиннің N-ацил туындылары негізінде опиоидты емес потенциалды анальгетиктерді әзірлеу
Өзектілігі	Қазіргі таңда өмір сүру сапасының артуы мен оның ұзақтығының ұлғаюы фармакологиялық саланың даму деңгейімен тікелей байланысты, ал бұл саланың тиімділігі синтетикалық органикалық химияның жетістіктерімен тығыз байланысты. Қазақстан Республикасы Президенті Қасым-Жомарт Тоқаев жыл сайынғы халыққа Жолдауында еліміздің фармацевтикалық өнеркәсібі мен денсаулық сақтау жүйесі күрделі жаңғыртуды қажет ететінін атап өтті. Президенттің айтуынша, 2025 жылға дейін отандық өндірістегі дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың үлесін 50%-ға дейін жеткізу қажет, бұл ішкі нарықтың шетелдік препараттарға тәуелділігін төмендетуге мүмкіндік береді. Бүгінгі күнге дейін жаңа, тиімді әрі қауіпсіз ауырсынуды басатын құралдарды синтездеу медициналық химияның бүкіл әлемдегі басым бағыттарының бірі болып отыр. Жаңа дәрілік заттарды әзірлеумен айналысатын синтетикалық бағыттағы көптеген зертханаларда есірткілік қасиеті жоқ органикалық қосылыстардың түрлі кластарынан тұратын тиімді анальгетиктерді іздеу бойынша ауқымды зерттеулер жүргізілуде. Қазақстанда және жақын шетелдерде медициналық тәжірибеде қолданылатын жоғары тиімді ауырсынуды басатын препараттар (морфин, промедол, фентанил, бупренорфин, морадол, трамал және т.б.) есірткілік қасиеттерге ие, бұл бір жағынан олардың ұзақ мерзімді қолданылуын шектесе, екінші жағынан есірткілердің заңсыз айналымына жол ашады. Әдеби шолу көрсеткендей, декагидрохиолиннің N-ацильді туындылары қатарында жаңа ықтимал анальгетиктерді іздестіру – болашағы бар, бірақ жеткіліксіз зерттелген бағыттардың бірі. Осыған байланысты кең стереохимиялық әртүрлілікке ие жоғарыда аталған N-гетероциклдер класы негізінде қосылыстар алу арзан, наркогенді белсенділігі төмен анальгетикалық заттарды табуға, сондай-ақ жаңа туындылардың кеңістіктік құрылымының олардың белсенділігіне әсерін зерттеуге мүмкіндік береді. Жобаның негізгі идеясы – кең стереохимиялық әртүрлілік пен биологиялық белсенділіктің кең ауқымына ие бастапқы қосылыс ретінде 2-метил-4-кетодакагидрохиолинді қолдану. Мұндай би-гетероциклдік субстратты таңдауға бірнеше себеп бар. Әдеби деректерге сәйкес, декагидрохиолин амидтері

	айқын анальгетикалық белсенділік көрсетеді, бұл олардың каннабиноидты CB1 және CB2-рецепторларымен өзара әрекеттесуіне байланысты. Молекуланың опиоидты типтегі рецепторларға емес, басқа молекулалық нысандарға әсер етуі есірткілік қасиеттердің айқын байқалуын болдырмайды. Осыған байланысты жобаның идеясы – синтезделген декагидрохинолин амидтері ауырсынуды негізінен немесе тек қана каннабиноидты жүйенің рецепторларымен байланысу арқылы басады және осылайша есірткілік тәуелділік тудырмайды дегенге саяды.
Мақсаты	N-ацилді декагидрохинолин туындыларының жекелеген стереоизомерлерін әзірлеу, синтездеу және олардың анальгетикалық тиімділігін бағалау.
Міндеттері	Декагидрохинолиннің N-ацилді туындыларының фармакологиялық қасиеттерін компьютерлік скринингтеу. Бұл міндет in silico талдауын жүргізуді көздейді, онда N-ацил туындылары PASS, ProTox-II және SwissADMET бағдарламалары арқылы зерттеледі. PASS бағдарламасы ықтимал анальгетикалық қасиеттерді анықтайды, ProTox-II — уыттылық деңгейін, ал SwissADMET — ADME және фармакокинетикалық параметрлерді болжайды. Алынған мәліметтер перспективалы декагидрохинолин туындыларын таңдауға негіз болады және олардың кейінгі синтезін және in vivo зерттеулерін анықтайды. Фармакологиялық қасиеттері бойынша іріктелген декагидрохинолиннің N-ацилді туындыларын синтездеу. Жаңа N-ацилді декагидрохинолин туындылары синтезделіп, олардың құрылымы спектралдық әдістермен зерттеледі. 2.1 2-метил-4-кетодекагидрохинолиннің бірреакторлық синтезі α-, β- және γ-изомерлер түріндегі 2-метил-4-кетодекагидрохинолиннің бастапқы прекурсорлары синтезделеді. Бұл синтез тиімді әдіс арқылы, аралық өнімдерді бөліп алмай-ақ жүзеге асады, бұл мақсатты өнімнің жоғары шығымын қамтамасыз етуі тиіс. 2.2 Магнийорганикалық реагенттерді синтездеу және 2-метилдекагидрохинолон-4 изомерлерімен Гриньяр реакцияларын жүргізу Магнийорганикалық синтез 2-метилдекагидрохинолон-4 изомерлерімен жүргізіледі, Гриньяр реакциясы бойынша нуклеофильдік қосылу заңдылықтары зерттеледі. Температураның, синтез уақытының және еріткіш табиғатының реакция жылдамдығы мен өнім шығымына әсері қарастырылады. Алынған аминоспирттер аксиалдық және экваторлық изомерлерге бөлінеді.

	2.3 Қышқыл хлорангидридтерін синтездеу және декагидрохиолин амидтерін алу Аминоспирттердің қышқыл хлорангидридтерімен N-ацилирілуі арқылы сәйкес декагидрохиолин амидтері алынады. Синтез процесінде жеке стереоизомерлерді тазалау және бөліп алу үшін оңтайлы жағдайлар анықталады — экстрагент, қайта кристалдандыруға арналған еріткіштер, жұқа қабатты хроматографияға арналған элюенттер және т.б. таңдалады. Әрбір жеке қосылыс үшін ИК-спектрлері, хромато-масс-спектрлер, сондай-ақ ^1H-, ^{13}C- және екі өлшемді ЯМР спектрлері жазылады. Алынған деректерді талдау заттардың тазалығын, құрылымын және кеңістіктік ерекшеліктерін анықтауға мүмкіндік береді. Абсолютті конфигурацияны рентгенқұрылымдық талдау (РСА) әдісімен анықтау жоспарланып отыр. Жаңа декагидрохиолин туындыларының анальгетикалық белсенділігін <i>in vivo</i> зерттеу және жедел уыттылықты (LD_{50}) анықтау Бұл бөлімде синтезделген амидтердің анальгетикалық белсенділігін анықтау үшін биотестілеу жүргізіледі. Эксперименттер «ыстық табақша» әдісімен жүргізіледі: зертханалық ақ тышқандарға синтезделген қосылыстар тері астына енгізіледі, ал ауырсынуға реакцияны тіркеу латенттік уақытты өлшеу арқылы жүргізіледі. Сондай-ақ анальгетикалық әсер ету механизмі зерттеліп, LD_{50} мәнін анықтау үшін жедел уыттылық көрсеткіші есептеледі. Алынған нәтижелердің статистикалық сенімділігін қамтамасыз ету үшін Statistica 6.0 бағдарламасы және параметрлік емес әдістер қолданылады, деректердің топтар бойынша таралуындағы айырмашылықтар ескеріледі.
Күтілетін және қол жеткізілген нәтижелер	Жобаны іске асыру барысында келесі нәтижелерге қол жеткізіледі: Декагидрохиолиннің N-ацилді туындыларының жаңа жеке изомерлері алынып, олардың құрылымы ИК- және масс-спектрлерінің негізінде сипатталады, ал кеңістіктік құрылымы бірөлшемді және екіөлшемді ЯМР спектрлерінің детальды интерпретациясы арқылы анықталады; Декагидрохиолин қатарындағы жаңа амидтерді синтездеудің оңтайлы жағдайлары (температура, синтез уақыты, еріткіштің табиғаты) анықталады; Синтезделген барлық қосылыстардың фармакологиялық қасиеттері PASS, ProTox-II және SwissADMET бағдарламалары арқылы компьютерлік скрининг арқылы зерттеледі, бұл болашағы бар анальгетиктерді бастапқы іріктеуге мүмкіндік береді;

	Ең перспективалы кейбір қосылыстар үшін анальгетикалық белсенділік, жедел уыттылық және ауырсынуды басу механизмі зертханалық тышқандарда зерттеледі. Зерттеу нәтижелеріне сүйене отырып, біз келесілерді жариялауды жоспарлап отырмыз: жоба бағыты бойынша ғылыми журналдарда кемінде 3 (үш) мақала және (немесе) шолу, олар Science Citation Index Expanded дерекқорында индекстелген және Web of Science базасы бойынша 1, 2 және (немесе) 3 квартильге кіретін немесе Scopus базасындағы CiteScore көрсеткіші бойынша 60 процентильден төмен емес басылымдарда жарияланады; КОКНВО ұсынған рецензияланатын отандық немесе шетелдік журналда кемінде 1 (бір) мақала немесе шолу; немесе: Web of Science дерекқорындағы 1 және (немесе) 2 квартильге кіретін, немесе Scopus базасында CiteScore бойынша 70 процентильден кем емес көрсеткіші бар басылымдарда кемінде 2 (екі) мақала немесе шолу; немесе: Web of Science базасында 1 квартильге кіретін немесе Scopus базасында CiteScore бойынша 90 процентильден кем емес көрсеткіші бар ғылыми журналда кемінде 1 (бір) мақала немесе шолу. Зерттеу нәтижесінде синтезделген жаңа N-ацилді декагидрохиолин туындылары отандық фармацевтикалық нарықтағы ауырсынуды басатын қолданыстағы дәрілерге балама ретінде пайдаланылуы мүмкін. Анальгетикалық белсенділік пен уыттылық бойынша алынған нәтижелер олардың практикалық қолданылуын зерттеуге арналған медициналық химия саласындағы келесі зерттеулерге негіз болады. Жоба нәтижелерінің негізгі тұтынушылары — қаныққан аза-гетероциклдер қатарындағы тиімді дәрілік заттарды іздейтін зерттеушілер. Нәтижелерді әлеуетті пайдаланушыларға, ғылыми қауымдастыққа және кең жұртшылыққа тарату шетелдік және отандық ғылыми конференцияларға қатысу және баяндамалар жасау арқылы, сондай-ақ бұқаралық ақпарат құралдарын тарту арқылы жүзеге асырылады. Жеткен ғылыми нәтижелер бицикликалық көпфункционалды қосылыстарды молекулалық жобалау саласында, әсіресе олардың биологиялық белсенділігін зерттеу және құрылым–белсенділік арасындағы байланыстарды орнату тұрғысынан қолданылуы мүмкін. Мұндай нәтижелердің ықтимал тұтынушылары ретінде
--	--

	Gedeon Richter (Алматы қ.), Getz Pharma (Пәкістан, Алматы қ.) сияқты ірі фармацевтикалық компаниялар аталады. Бұл зерттеу органикалық синтез бен медициналық химия тоғысында жатқандықтан, ол пәнаралық сипатқа ие және әртүрлі мамандықтағы ғылыми ұжымдардың қатысуымен іргелі зерттеулерді ілгерілетуге және танымал етуге ықпал етеді. Міндет 1: Фармакологиялық қасиеттердің компьютерлік скринингі 428 құрылымнан тұратын декагидрохиолин туындыларының кітапханасы бойынша <i>in silico</i> талдау жүргізілді. Биологиялық белсенділік спектрін болжау үшін PASS online веб-сервисі қолданылды. Жедел пероральды уыттылық ProTox-III бағдарламасымен, ал фармакокинетикалық дескрипторлар мен дәріге ұқсастық параметрлері SwissADMET веб-сервисімен бағаланды. Негізгі нәтижелер: Анальгетикалық белсенділікті болжау ықтималдығы жоғары ($Pa > 80\%$) молекулалар-кандидаттар тізімі жасалды; LD50 көрсеткіші жоғары және Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge ережелеріне сәйкес келетін қосылыстар таңдалды; Барлық талданған қосылыстар үшін биожетімділік көрсеткіші жоғары (0,55) деп болжанды, бұл оларды дәрілік заттардың кандидаттары ретінде қарастыруға мүмкіндік береді. Міндет 2: Бастапқы қосылыстарды синтездеу және изомерлерге бөлу Зерттеу 2-метил-4-кетодакагидрохиолин стереоизомерлерін синтездеу және бөлуге арналған. Негізгі нәтижелер: Бастапқы 1-винилэтинилциклогексанол-1 екі әдіспен синтезделді. Винацетилденнен синтез тиімдірек екені анықталды (шығымы – 91,6%); Патенттелген әдістеме бойынша 2-метил-4-кетодакагидрохиолиннің бірреакторлық синтезі жүргізілді. Өнім стереоизомерлер қоспасы түрінде алынды, мұнда γ- (~70%) және α-изомерлер (~22–26%) басым; Сtereoизомерлерді бөлу үшін үш әдіс әзірленді және сынақтан өтті: этанолдан гидрохлоридтердің фракциялық қайта
--	--

	кристалдануы; γ-изомердің тригидратын су ерітіндісінен кристалдандыру арқылы бөлу; α-изомерді сукцинат түрінде окшаулау. Міндет 3: N-орынбасқан туындыларды синтездеу Жеке стереоизомерлер негізінде N-пропаргил туындылары мен олардың оксимдері синтезделді. Негізгі нәтижелер: N-пропаргил-2-метил-4-кетодакагидрохинолиндер пропаргилбромидпен алкилдеу арқылы ацетон ортасында, K₂CO₃ қатысында синтезделді; Кинетикалық зерттеулер алкилдеу реакциясы аксиалды α-изомерде тезірек (5,5 сағат) және жоғары шығыммен (95,5%) өтетінін көрсетті, ал γ-изомерде баяу (12 сағат) және төмен шығыммен (78,2%). Бұл γ-изомердегі метил тобының стерикалық кедергілерімен түсіндіріледі; N-пропаргил-2-метил-4-кетодакагидрохинолин оксимдерін синтездеудің тиімді механохимиялық әдісі жасалды. Бұл әдіс өнімді >96% шығыммен небәрі 2–3 минут ішінде алуға мүмкіндік береді (дәстүрлі әдісте — 74–78%, 120–180 минутта); Рентгенқұрылымдық талдау арқылы синтезделген N-пропаргилкетондардың молекулалық құрылымы расталды. Механохимиялық жағдайда алынған оксимдер тек термодинамикалық тұрақты E-изомер түрінде түзілетіні дәлелденді.
Зерттеу тобы мүшелерінің аты-жөні, олардың идентификаторлары (Scopus Author ID, Researcher ID, ORCID, бар болса) және сәйкес профильдерге сілтемелері	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. Қамбарова Мира Қамбарқызы 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

Басылымдар тізімі және олардың сілтемелері	2 мақала рецензиялаудан өтуде
Патенттер туралы ақпарат	=