Краткая информация о проекте AP23488327

Наименование	Разработка потенциальных анальгетических средств неопиоидной природы на основе N-ацильных производных
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 наркогенных 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 наркогенной активностью, а также исследовать влияние пространственного строения новых производных на их активность. Ключевая идея проекта состоит в использовании 2-метил-4-кетодекагидрохинолина в качестве исходного соединения, обладающего большим стереохимическим разнообразием и широким спектром биологической активности.
Цель	Разработать, синтезировать и оценить анальгетическую эффективность индивидуальных стереоизомеров N-ацильных производных декагидрохинолина.
Задачи	1. Компьютерный скрининг фармакологических свойств N-ацильных производных декагидрохинолина. Данная задача предполагает проведение in silico 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 in vivo. 2. Синтез N-ацильных производных декагидрохинолина, отобранных по итогам in silico 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-кетодекагидрохинолина. Планируется синтезировать исходные прекурсоры 2-метил-4-кетодекагидрохинолина 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 буду 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 H1-, C13-, 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 РСА. 3. In vivo изучение анальгетической активности новых производных декагидрохинолина на мышиной модели

	термического раздражения и определение острой токсичности (LD_{50}). 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 LD_{50}. 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). **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 лекарствоподобия 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 LD_{50} 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-кетодекагидрохинолина . ***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 однореакторный синтез 2-метил-4-кетодекагидрохинолина 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**

	Основные результаты: Проведены реакции Гриньяра для получения ряда 4-окси-4-арил-замещенных производных ДГХ. Полученные третичные спирты выделены в индивидуальном виде и охарактеризованы на основании ИК-Фурье, ГХ-МС и ЯМР-спектральных данных. Исследованы некоторые закономерности магнийорганического синтеза на примере присоединения арилмагнийбромидов к изомерным ДГХ-кетонам, что позволило провести оптимизацию реакций для достижения высоких выходов продуктов. Поставлены синтезы порядка 15 ацилхлоридов гетероциклической природы (с различными хинолин-карбоновыми и пиридин-карбоновыми кислотами) и замещенными бензойными кислотами. На основании полученных хлорангидридов проведены реакции амидирования альфа- и гамма-изомеров 2-метил-4-кетодекагидрохинолина. Синтезированные ДГХ-амиды выделены в чистом виде и исследованы комплексом спектральных методов (ИК, масс-, одномерных и двумерных методов ЯМР-спектроскопии), что позволило установить структуру, состав и строение целевых продуктов. Количество новых амидов-ДГХ ряда с доказанной чистотой и структурой составило 26 соединений. Осуществлен синтез N-пропаргил-2-метил-4-кетодекагидрохинолинов 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-кетодекагидрохинолинов. 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 соответствующих им оксимов и установлено, что в условиях механохимического синтеза последние образуются исключительно в виде термодинамически стабильной E-формы. Получена пара изостерных N-цианоэтильных производных ДГХ, а именно N-цианэтил-2а-метил-транс-декагидрохинолин-4-он и N-цианоэтил-10-метил-цис-декагидрохинолин-5-он по аза-реакции Михаэля между свободными аминокетонами и акрилонитрилом. Для первого изомера в силу стерических препятствий реакцию проводили в каталитических условиях в присутствии ацетата меди, тогда как второй изомер с количественным выходом вступал в реакцию без катализатора.

	Задача 4. *In vivo* изучение анальгетической активности новых производных декагидрохинолина на мышиной модели термического раздражения и определение острой токсичности (LD50). ***Основные результаты:*** Для двух цианоэтильных производных ввиду отсутствия обезболивающих свойств были проведены in vitro исследования антибактериальной активности методом кратных разведений и цитотоксичности на линии клеток печени собаки. Установлено, что N-цианэтил-2а-метил-транс-декагидрохинолин-4-он в виде гидрохлорида проявляет активность против штамма *Staphylococcus aureus* и обладает низкой цитотоксичностью. Изостерное производное не проявило антимикробной активности. Для двух новых производных ДГХ под шифрами MJ-8 и MJ-9 на in vivo модели термического раздражения «горячая пластинка» установлена выраженная обезболивающая активность, превосходящая таковую для лидокаина. Пик активности приходится на 60-ую минуту измерений и обезболивание регистрируется вплоть до 240-ой минуты после введения препаратов. Также изучена острая токсичность соединений на мышиной модели острого отравления при однократном внутрибрюшинном введении соединений, в результате чего по полученным значениям LD_{50} (1047 и 1092 мг/кг) вещества отнесены к IV классу токсичности (малотоксичны). Испытания обезболивающей активности и острой токсичности проводятся в сравнении с эталонным препаратом алмакаин. Работы в этом направлении продолжаются.
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) https://www.webofscience.com/wos/author/record/1724326 https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=36105529200 2. Стародубцева Алена Анатольевна (Scopus ID: 57988905100, Researcher ID: MEO-3560-2025, ORCID: 0000-0003-4344-2039) https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57988905100 https://www.webofscience.com/wos/author/record/68221620 3. Дубровский Владислав Андреевич (Scopus ID: 59389419800, Researcher ID: GZK-3470-2022, ORCID: 0000-0002-0925-3335) https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=59389419800 https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZK-3470-2022 4. Сосин Вадим Георгиевич (ResearcherID: OIQ-7143-2025) https://www.webofscience.com/wos/author/record/81934954 5. Овсянникова Елена Юрьевна

	6. Шойбек Карина Сергеевна (ORCID: 0000-0003-0469-1550)
Использование	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 Гедеон 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.
Приоритет в сравнении с реальными аналогами	Во-первых, 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 наркогенных 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. Во-вторых, в большинстве случаев, исходный декагидрохинолон синтезируют по довольно сложным схемам, главными недостатками которых являются низкие выходы промежуточных продуктов, многостадийность и использование труднодоступных реагентов. Предлагаемый нами способ получения декагидрохинолона-4 с метильным заместителем во втором положении основан на методе синтеза γ-пиперидонов И.Н.Назарова. В данном случае исходным

	прекурсором для однореакторного 3-стадийного синтеза 2-метилдекагидрохинолона-4 будет являться 1-винилэтинилциклогеканол, который легко доступен по реакции Фаворского между циклогексаноном и промышленно доступным винилацетиленом. Таким образом, производство потенциальных анальгетических средств в будущем не столкнется с проблемой зависимости предприятия от дорогих импортных прекурсоров. Еще одно преимущество 2-метил-4-кетодекагидрохинолина состоит в его конформационных особенностях: данное соединение может существовать в виде 3 индивидуальных пространственных изомеров. В связи с этим, в рамках данного исследования предполагается проведение синтеза новых производных на основе его 3 эпимерных форм, что имеет большой интерес с точки зрения изучения влияния стереохимических особенностей молекулы на терапевтическую эффективность. Испытания анальгетической активности соединений будут проводиться на зарекомендовавшей себя модели термического раздражения на лабораторных мышах. Успешная реализация проекта, в свою очередь, приведет к созданию предпосылок для подготовки технологического регламента получения наиболее перспективных соединений и более глубоких испытаний их фармакологической эффективности и безопасности.
Список публикаций с ссылками на них	1. V. A.Dubrovskiy, V. G.Sosin, A. A.Starodubtseva, and M. Z.Turmukhanova, “Natural and Synthetic Decahydroquinolines: Synthesis Strategies and Biological Activity,” Journal of Heterocyclic Chemistry62, no. 11 (2025): 1708–1751, **https://doi.org/10.1002/jhet.70076**. (https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jhet.70076) 2. Dubrovskiy, V., Ibragimova, N., Shoibek, K., & Turmukhanova, M. (2025). Cyanethylation of two decahydroquinolone isosters and evaluation of antibacterial properties of new β-aminonitriles. *Chemical Bulletin of Kazakh National University*, *117*(4), 4–12. https://doi.org/10.15328/cb2025_42 (https://bulletinchemistry.kaznu.kz/index.php/kaznu/article/view/4)
Информация о патентах	-