

АННОТАЦИЯ

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии (PhD) 6D072100 – «Химическая технология органических
веществ»

УЗАКОВА АСЕМ БАКИТЖАНОВНА

«Новые материалы – гетероциклические производные β - аминопропиоамидоксимов для решения проблем здравоохранения Казахстана (лечение туберкулеза и диабета)»

Актуальность темы исследований. В мире отмечается резкий рост заболеваемости сахарным диабетом, а туберкулез, особенно его МЛУ (множественная лекарственная устойчивость) форма, были и остаются проблемой здравоохранения национального и международного масштаба. В результате заболевания туберкулезом и сахарным диабетом пациенты на долгий срок теряют трудоспособность и могут приобрести инвалидность или умереть. Лечение перекрестных пандемий туберкулеза и сахарного диабета является длительным процессом. Создание новых многофункциональных лекарственных средств малотоксичных, высокоэффективных, экономически доступных является актуальным для фармацевтики и медицины. При этом можно ожидать высокий социальный и экономический эффекты, связанные со снижением бремени двух хронических заболеваний и с тем, что их лечение должно быть более краткосрочным.

Амидоксимы являются привлекательным классом соединений с точки зрения их амбидентной реакционной способности с возможностью проведения реакций по атомам азота иминной и аминной групп и по оксимному атому кислорода. В лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ АО «Институт химических наук имени А.Б. Бектурова» в группе научного руководителя представляемой диссертационной работы доктора химических наук, профессора Л.А. Каюковой изучается ряд β -аминопропиоамидоксимов; накоплен опыт по методам синтеза, реакционной способности, перегруппировках изучаемых веществ.

Среди β -аминопропиоамидоксимов и 5-замещенный фенил-3-[β -(пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолов выявлены соединения одновременно обладающие двумя видами биологической активности: с выраженными противотуберкулезными свойствами на ЛЧ (лекарственная чувствительность) и МЛУ штаммах *M. Tuberculosis* и противодиабетической активностью.

Обнаружение актуальных многофункциональных биологических свойств противотуберкулезных и противодиабетических свойств у изучаемых новых производных β -аминопропиоамидоксимов станет этапом в разработке новых лекарственных препаратов с более низким риском лекарственных взаимодействий, улучшением ситуации с соблюдением лекарственного режима, более предсказуемым фармакокинетическим профилем.

Научная новизна исследования. В диссертации впервые достигнуты следующие результаты:

– 1,2,4-оксадиазолы в условиях гидролиза приводили к перегруппированным спиропиразолиновым соединениям.

– Взаимодействие β-аминопропиоамидоксимов с фенацилбромидами в ацетоне привело к новым соединениям – замещенным 1,2,4-оксадиазинам – (5-фенил-3-[β-(диалкиламино)этил]-6*H*-1,2,4-оксадиазинам). Из этих соединений получили фармакологически приемлемые соли: оксалаты и цитраты.

– Проведен *in vitro* скрининг синтезированных соединений на противотуберкулезную и противодиабетическую активность. Выявлены *in vitro* высокоактивные соединения, по активности превышающие эталонные вещества, используемые в медицинской практике.

– *In silico* выполнен анализ биологического потенциала синтезированных соединений PASS для производных β-аминопропиоамидоксимов: О-эфиров амидоксимов, 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов и 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазинов. Противотуберкулезная активность прогнозируется с низкой вероятностью, что свидетельствует о сравнительно высокой новизне наших молекул по отношению к известным противотуберкулезным веществам; с высокой вероятностью прогнозируются активности: лечение фобических расстройств, противоневротическое, антидискинетическое, стимулирующее функцию почек и антиалкогольное действие. Эти виды активности могут стать предметом дальнейших экспериментальных исследований.

Поиск в базах данных ChemSpider, CSLS и Integrity выявил, что ни одна из изучаемых нами молекул не присутствует среди известных структур, что также свидетельствует об относительной новизне полученных нами результатов.

Таким образом, производные β-аминопропиоамидоксимов с доказанными нами противотуберкулезными и противодиабетическими свойствами существенным образом обогатили информацию о взаимосвязях структура-активность в данных фармакотерапевтических областях.

Связь с планом научно-исследовательских работ. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планами НИР: «Фундаментальные основы и научные подходы и методы создания нового поколения уникальных инновационных биологически активных полифункциональных насыщенных карбо- и гетеро(аза-, окса- и/или тиа)циклических систем для практической медицины, ветеринарии и растениеводства» (2012–2014 гг.), «Разработка противотуберкулезных и противодиабетических препаратов на основе новых производных β-аминопропиоамидоксимов» (2015–2017 гг.), «Синтетическое конструирование сложных молекулярных систем на основе базисных исходных как природных, так и синтетических соединений с композиционными функциональными группами классическими и зелеными методами тонкого органического синтеза» (2015–2017 гг.), «Физико-химические основы создания неорганических, органических, полимерных соединений, систем и материалов с заданными свойствами» (2018-2020 гг.).

Методологическая база обеспечения НИР. Материально-техническая база АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова» включает действующее собственное оборудование; запас реактивов и растворителей для синтезов производства фирм Sigma, Aldrich, фирм СНГ, квалификации “хч”, “ч”, “чда”, рутинное химическое оборудование разных лет выпуска, в Институтской Лаборатории физических методов исследования имеется ИК-спектрометр «Nicolet 5700 FTIR». Необходимые ЯМР спектральные данные получены в Национальной лаборатории коллективного пользования (Восточно-Казахстанский государственный университет им. С. Аманжолова, г. Усть-Каменогорск). Материально-техническая база соисполнителей включает действующее современное оборудование. Микробиологи Референс-лаборатории Национального центра проблем туберкулеза МЗ РК располагают оборудованием, помещениями и виварием, которые поддерживаются на высоком уровне, в основном, всемирными спонсорскими организациями по борьбе туберкулезом (WHO, Global Fund, ExpandTB) и МЗ РК. Фармакологи Центра наук о жизни Назарбаев Университета имеют высококлассное оборудование для фармакологических исследований мировых производителей лабораторного оборудования не старше 2012 г. выпуска.

Цель работы: Разработка методов синтеза, тонкого строения, реакционной способности новых многофункциональных органических соединений –производных β -аминопропиоамидоксимов: 1) 1,2,4-оксадиазолы; 2) 1,2,4-оксадиазинов и их фармакологически приемлемых солей оксалатов и цитратов с получением данных о возможности их использования в качестве лекарственных средств при лечении туберкулеза и сахарного диабета. Также провести оценку соответствие *in vitro* экспериментальных данных синтезированных соединений о биологической активности и *in silico* данных, полученных методами хемоинформатики.

Задачи исследования:

– Выполнение систематического исследования по изучению условий перегруппировки Боултона-Катрицкого для ряда 3-(β -пиперидин-1-ил)-5-алкил(арил)-1,2,4-оксадиазолов;

– С использованием каталитических систем **а:** $3K_2CO_3$, 18-crown-6, $C_6H_5CH_3$, 50 °C, **б:** $Pd_2(dba)_3$, Xantphos, K_2CO_3 , диоксан, 100 °C и **в:** $(Et)_4NI$ – $(Et)_3N$, ацетон, в комнатной температуре выполнить каталитическое алкилирование замещенными фенацилбромидами ряда β -аминопропиоамидоксимов (β -аминогруппа: пиперидин-1-ил; морфолин-1-ил; бензимидазол-1-ил; 4'-фенилпиперазин-1-ил; тиоморфолин-1-ил);

– Повышение биодоступности потенциального лекарственного средства посредством улучшения растворимости биологически активных субстратов 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазинов с образованием их оксалатов, цитратов;

– Анализ потенциальной биологической активности новых β -аминопропиоамидоксимов методами хемоинформатики *in silico*;

– Проведение *in vitro* скрининга синтезированных соединений на противотуберкулезную и противодиабетическую активность.

Методы исследования: Тонкий органический синтез, ИК-спектроскопия и спектроскопия ЯМР, элементный анализ и микробиологический скрининг *in vitro* на противотуберкулезную активность на лекарственно чувствительных (ЛЧ) и обладающих множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) штаммах *M.tuberculosis* и противодиабетический скрининг *in vitro* на α -амилазную и α -глюкозидазную активность.

Объекты исследования: продукты перегруппировки Боултона-Катрицкого ряда 3-(β -пиперидин-1-ил)-5-алкил(арил)-1,2,4-оксадиазолов *in silico* скрининг синтезированных соединений, продукты алкилирования β -амидоксимов фенацилбромидом – 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазины и их фармакологически приемлемые соли оксалаты и цитраты.

Положения выносимые на защиту:

1. Синтез и строение исходных гидрохлоридов и основания O-ароил- β -пиперидинпропиоамидоксимов, 3-(β -пиперидин-1-ил)-5-алкил(арил)-1,2,4-оксадиазолов;
2. Перегруппировка 3-(β -пиперидин-1-ил)-5-алкил(арил)-1,2,4-оксадиазолов до спиропиразолиниевых структур при воздействии на них хлористого водорода и воды;
3. Синтез и строение 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазининов и их солей: оксалатов и цитратов;
4. Высокая *in vitro* противотуберкулезная и противодиабетическая активность некоторых новых производных β -аминопропиоамидоксимов;
5. *In silico* скрининг 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазининов и их солей: оксалатов и цитратов.

Личный вклад автора в диссертационную работу заключается в составлении литературного обзора по амидоксимами и их биологическим свойствам, в проведении синтеза новых производных β -аминопропиоамидоксимов и участии в интерпретации полученных результатов.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены и обсуждены на научно-практических и международных конференциях, семинарах: Всероссийская конференция с международным участием «Современные достижения химии неопределенных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов» посвященная научному наследию Михаила Григорьевича Кучерова (Санкт-Петербург, 2014); VI Международный научно-практическая конференция «Проблемы инновационного развития нефтегазовой индустрии» КБТУ (Алматы, 2014); XXII Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2015); Международная конференция «Anatolian Conference on Synthetic Organic Chemistry» (Турция, 2015); Международная научная конференция «Перспективные направления развития химии и химической технологии», посвященная 70-летию Ордена Трудового Красного Знамени АО «Институт химических наук имени А.Б. Бектурова» (Алматы, 2015); IXth Joint Meeting in

Medicinal Chemistry (Greece, 2015); Международная научная конференция «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург, 2016); XXV Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2018); Международный симпозиум «Астана Биотех 2018» (Астана, 2018); Международная научно-практическая конференция «Наука, образование и производство в условиях четвертой промышленной революции» (Караганда, 2018); 2nd Alpine Winter Conference on Medicinal and Synthetic Chemistry (Austria 2020). Международная научно-практическая конференция «Современные аспекты химической науки и химического образования: теория и практика» (Алматы, 2021-2022).

Практическая значимость работы. В проводимых исследованиях изучена реакционная способность β -аминопропиоамидоксимов; разработаны методы синтеза новых соединений; установлено их строение с использованием комплекса физико-химических и спектральных методов; определены их ценные биологические свойства – противотуберкулезные и противодиабетические.

Публикации

Результаты выполненной работы отражены в 29 научных публикациях, в том числе:

- в 7 статьях, опубликованных в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан;
- в 3 патентах Республики Казахстан инновационном и на полезную модель (2);
- в 4 статьях, опубликованных в международных научных изданиях, входящих в базу данных Scopus и Web of Science;
- в 15 тезисах, опубликованных в сборниках трудов международных, зарубежных и республиканских научных конференций, семинаров.

Структура и объем диссертации: Диссертация состоит из введения, трех разделов, в первом из которых приведен краткий литературный обзор по методам синтеза, строению и биологическим свойствам; во втором разделе обсуждаются результаты собственных экспериментов; в третьем разделе (экспериментальной части) представлены методики синтеза новых соединений; заключения; списка использованных источников; приложения. Диссертация изложена на 106 стр., имеет 21 таблиц, 10 рисунков, список использованных источников состоит из 123 наименований.