

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF THE DERIVATIVES OF QUININE ALKALOID AS POTENTIAL INHIBITORS OF THE MAIN PROTEASE SARS-COV-2 M^{PRO}

G.K. Mukusheva¹, N.N. Toigambekova¹, N.G. Bazarnova², A.R. Zhasymbekova¹, V.I. Potkin³, A.S. Mazhitov⁴, M.S. Nurmaganbetova¹

¹Karaganda Buketov University, Karaganda, Kazakhstan

²Altai State University, Barnaul, Russia

³Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, the Republic of Belarus

⁴Abai Kazakh National Pedagogical University, Almaty, Kazakhstan

E-mail: mukusheva1977@list.ru

Abstract. *Introduction.* The appearance of severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) created a pandemic in 212 countries. SARS-CoV-2 has a capability to encode cysteine proteases. The *goals* is to consider the optimal methods of M^{PRO} proteases for the development of anti-SARS-CoV-2 drugs. *Methods.* The structure of the synthesized compounds was established by ¹H and ¹³C NMR, IR, and UV. A detail of quantum molecular descriptors of the title compounds such as Ionization Potential (IP) and Electron Affinities (EA), Hardness (η), Softness (S), Electronegativity (μ), Electrophilic Index (ω), Electron Donating Power (ω^-), Electron Accepting Power (ω^+) and Energy Gap (Eg) has been calculated. Pharmacokinetic properties of the title compounds and their bioactivity were investigated. In the following, a molecular docking study was carried out to screen for effective available compound, which may work as a strong inhibitor for the SARS-CoV-2 main protease M^{PRO}. *Results and discussion.* The alkaloid derivatives, such as, (R)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1S, 2R, 4S, 5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl) methyl 5-(p-tolyl) isoxazole-3-carboxylate and (R)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1S, 2R, 4S, 5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl) methyl adamantane-1-carboxylate have been obtained in 86% and 91% yields, respectively received. The total polar surface area of natural alkaloid derivatives has been observed in the range of 42.31 - 77.70 Å. *Conclusion.* The binding energy between SARS-CoV-2 core protease M^{PRO} and natural alkaloid derivatives has shown a good binding affinity. Therefore, the studied derivatives of natural alkaloids can be used against SARS-CoV-2 main M^{PRO} protease.

Keywords: main protease M^{PRO} SARS-CoV-2 synthesis, molecular docking, quinine derivatives, pharmacokinetic properties, bioactivity.

Mukusheva Gulim Kenesbekovna Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor;
E-mail: mukusheva1977@list.ru

Toigambekova Nurizat Nurzhanovna PhD student; E-mail: nukonti92@mail.ru

Bazarnova Natalya Grigorievna Doctor of Chemical Sciences, Professor;
E-mail: bazarnova@chem.asu.ru

Zhasymbekova Aigerym Rysbekovna PhD student; E-mail: aigera-93-93@mail.ru

Citation: Mukusheva G.K., Toigambekova N.N., Bazarnova N.G., Zhasymbekova A.R., Potkin V.I., Mazhitov A.S., Nurmaganbetova M.S. Synthesis and investigation of the derivatives of quinine alkaloid as potential inhibitors of the main protease SARS-COV-2 M^{PRO}. *Chem.J. Kaz.*, **2023**, 1(81), 5-14. (In Kaz.). DOI: <https://doi.org/10.51580/2023-1.2710-1185.01>

<i>Potkin Vladimir Ivanovich</i>	<i>Doctor of Chemical Sciences, Professor; E-mail: potkin@ifoch.bas-net.by</i>
<i>Mazhitov Alisher Sabyrovich</i>	<i>Master student; E-mail: a_majitov@mail.ru</i>
<i>Nurmaganbetova Manshuk Seitovna</i>	<i>Candidate of Chemical Sciences, Professor; E-mail: Manshuk_nur@mail.ru</i>

НЕГІЗГІ SARS-COV-2 M^{pro} ПРОТЕАЗАСЫНЫҢ ПОТЕНЦИАЛДЫ ИНГИБИТОРЛАРЫ РЕТІНДЕ ХИНИН АЛКАЛОИДЫ ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ СИНТЕЗІ ЖӘНЕ ЗЕРТТЕУЛЕРІ

Г.К.Мукушева^{1}, Н.Н.Тойгамбекова¹, Н.Г.Базарнова², А.Р.Жасымбекова¹, В.И.Поткин³, А.С.Мажитов⁴, М.С.Нурмаганбетова¹*

¹*Е.А.Бөкетов атындағы Қарағанды университеті, Қарағанды, Қазақстан*

²*Алтай мемлекеттік университеті, Барнаул, Ресей*

³*Беларусь ҰҒА Физикалық органикалық химия институты, Минск, Беларусь Республикасы*

⁴*Абай атындағы Қазақ Ұлттық педагогикалық университеті, Алматы, Қазақстан*

E-mail: mukusheva1977@list.ru

Түйіндемe. *Kіріспе.* Ауыр жедел респираторлық синдромның (SARS-CoV-2) пайда болуы 212-ден астам елде пандемияның пайда болуына әкеліп соқты. SARS-CoV-2 цистеиндік протеазаларды кодтау мүмкіндігіне ие. Бұл протеазалардың белсенділігін ингибирлеу вирустың репликациясын болдырмайды. *Мақсаты.* M^{pro} протеазаларының SARS-CoV-2-ге қарсы препараттарды жасаудың оңтайлы әдістерін қарастыру *Әдістеме.* Синтезделген қосылыстардың құрылысы ИҚ, УК, ^1H и ^{13}C ЯМР- спектроскопия әдісі арқылы анықталды. Иондану потенциалы (IP) және электронды ұқсастықтары (EA), қаттылық (η), жұмсқтық (S), электртерістігі (μ), электрофильдік индекс (ω), электронды беру күші (ω^-), электрондарды қабылдау күші (ω^+) және энергия алшақтығы (Eg) сияқты аталған қосылыстарының кванттық молекулалық дескрипторлары есептелді. Аталған қосылыстардың фармакокинетикалық қасиеттері және олардың биоактивтілігі зерттелді. Әрі қарай, SARS-CoV-2 негізгі M^{pro} протеазасының күшті ингибиторы ретінде әрекет ете алатын тиімді қол жетімді қосылысты табу үшін молекулалық докинг зерттеуі жүргізілді. *Нәтижелер мен талқылау.* (R) - (6- метоксихинолин -4- ил) ((1S, 2R, 4S, 5R) – 5 – винилхинуclidин -2- ил) метил 5 - (п-толил) изоксазол-3- карбоксилат және (R) - (6-метоксихинолин -4- ил) ((1S, 2R, 4S, 5R)-5- винилхинуclidин -2 – ил) метил адамантан-1-карбоксилат алкалоид туындылары сәйкесінше 86% және 91% шығыммен синтезделіп алынды. (R) - (6- метоксихинолин-4-ил) ((1S, 2R, 4S, 5R) – 5 – винилхинуclidин -2- ил) метил 5 - (п-толил) изоксазол-3-карбоксилат затының электрофильдік индексінің мәні 0.0861эВ тең болып, нуклеофильді қасиет көрсететіні анықталды. Сонымен қатар, энергия алшақтығының мәні (0.0997 эВ) ең кіші болғандықтан антиоксидант ретінде жақсы әрекет ете алады. *Тұжырымдар.* SARS-CoV-2 негізгі протеазасы M^{pro} мен табиғи алкалоидтардың туындылары арасындағы байланыс энергиясы жақсы байланыстыру жақындығын көрсетті. Сондықтан, табиғи алкалоидтардың зерттелген туындыларын SARS-CoV-2 негізгі M^{pro} протеазасына қарсы қолдануға болады.

Түйінді сөздер: SARS-CoV-2 негізгі M^{pro} протеазасы, синтез, молекулалық докинг, хинин туындылары, фармакокинетикалық қасиеттер, биобелсенділік

<i>Мукушева Гулим Кенесбековна</i>	<i>Химия ғылымдарының кандидаты, қауымдастырылған профессор</i>
<i>Тойгамбекова Нуришат Нуржановна</i>	<i>PhD докторант</i>
<i>Базарнова Наталья Григорьевна</i>	<i>Химия ғылымдарының докторы, профессор</i>
<i>Жасымбекова Айгерим Рысбековна</i>	<i>PhD докторант</i>
<i>Поткин Владимир Иванович</i>	<i>Химия ғылымдарының докторы, профессор</i>

1. Кіріспе

Ауыр жедел респираторлық синдромның (SARS-CoV-2) пайда болуы Ухань қаласында және 212-ден астам елде пандемияға әкеліп соқты, нәтижесінде әлем бойынша 27 миллионнан астам инфекция және 900 000-ға жуық адам қайтыс болды [1, 2]. SARS-CoV-2 бауыр, өкпе, орталық жүйке және асқазан-ішек жүйелерінде бұзылулар тудыратын РНҚ вирустарының санатына жатады [3]. SARS-CoV-2 цистеиндік протеазаларды, соның ішінде химотрипсин тәрізді цистеинді (3CL^{pro}) немесе негізгі протеазаны (M^{pro}) және вирустық геномнан жаңадан пайда болған вирионды орау және вирустық репликация үшін қажетті құрылымдық емес ақуыздарға трансляцияланған полипротеиндердің протеолизді катализдеуге жауапты папаин тәрізді цистеин протеазасын (PL^{pro}) кодтау мүмкіндігіне ие [4]. Бұл протеазалардың белсенділігін ингибирлеу вирустың репликациясын болдырмайды. Бұл зерттеуде SARS-CoV-2 негізгі протеаза M^{pro} үшін табиғи алкалоидтар туындыларының ықтимал ингибирлеу скринингі үшін есептеу әдісі / *in silico* әдісі қолданылады. ADMET сипаттамалары адамға егу үшін таңдалған ингибиторлардың үйлесімділігін көрсету үшін бағаланады, ал молекулалық докинг және ТФТ зерттеулер олардың реактивтілігін және SARS-CoV-2 негізгі M^{pro} протеазасымен байланысуын талдау үшін қолданылады. Сондықтан, хинин алкалоиды негізінде жаңа биологиялық белсенді туындыларын синтездеу маңызды болып табылады [5, 6].

2. Тәжірибелік бөлім

Хинин туындыларын алу әдісі. 0,008 моль хинин CaCl₂ (дихлорметанды тұрақтандыру үшін қолданылатын 0,5% этанолды жою үшін) үстінде 1 күн ұсталған 100 мл құрғақ дихлорметанда ерітілді. Алынған ерітіндіге 1.0 г (0.01 моль) триэтиламин және 0.009 моль 1,2-азол-3-карбон қышқылы немесе 1-адамтан-карбон қышқылы хлориді қосылды. Қоспа 1 сағат бойы араластырылып, 20-23°C температурада 15 сағатқа қалдырылды. Қоспа сумен (2 x 200 мл, 1 сағат араластыру) және 5% натрий гидрокарбонат ерітіндісімен (2 x 200 мл, 1 сағат араластыру) жуылды. Органикалық қабат бөлініп, сусыз Na₂SO₄ үстінде кептірілді. Еріткіш жойылды; қалдық гексанмен эфир қоспасынан кристалданған немесе тұтқыр май ретінде окшауланған.

ИҚ спектрлері Thermo Nicolet Protege 460 фурье -спектрометрінде KBr түйіршіктерінде тіркелді. ¹H және ¹³C ЯМР спектрлері Bruker Avance 500 спектрометрінде (тиісінше 500 және 125 МГц) DMSO-d₆ және CDCl₃-те алынды. Қалдық еріткіш сигналдары [CDCl₃, δ H 7.26, δ C 77.2 мг/кг; DMSO-d₆, δ H 2.5, δ C 40.1 мг/кг] ішкі стандарт ретінде пайдаланылды. ¹³C

ЯМР спектрлеріндегі сигналдарды тағайындау DEPT техникасын қолдану арқылы орындалды.

Липинскийдің бес ережесі [7] осы зерттеу үшін таңдалған хинин алкалоидының туындыларын зерттеу үшін пайдаланылды. Параметр мәліметтері Molinspiration Cheminformatics бағдарламалық құралын пайдалану арқылы есептелді [8].

Зерттелетін қышқылдардың биоактивтілігі Molinspiration онлайн бағдарламалық құрылымын (www.molinspiration.com) пайдалана отырып, G ақуызымен байланысқан рецепторға (GPCR лиганд), иондық арна модуляторына, ядролық рецептор лигандына, киназа ингибиторына, протеаза ингибиторына және фермент ингибиторына қатысты белсенділік көрсеткішін есептеу арқылы болжалды. Органикалық молекулалар үшін бұл биологиялық белсенділік мәндерін белсенді (> 0), орташа белсенді (-5.0 және 0.0 аралығында) және белсенді емес (< -5.0) деп түсіндіруге болады.

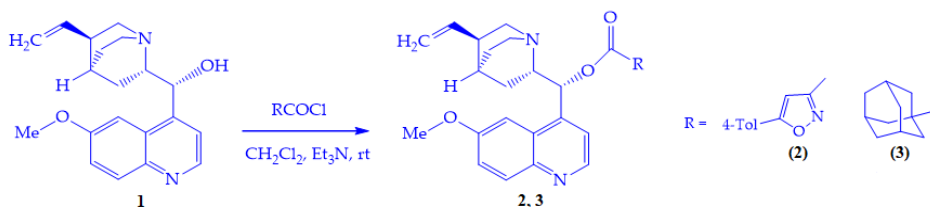
Негізгі қосылыстарының бастапқы геометриясын оңтайландыру HyperChem (Version 8.0 Hypercube, Inc., Альберта, Канада) көмегімен орындалды. Барлық ab initio есептеулері үшін Gaussian16 қолданылды [9]. Қосылыстардың молекулалық қасиеттері CAM-B3LYP/MidiX теориясының деңгейімен есептелді [10]. Берілген қосылыстардың иондалу потенциалы (IP) мен электронды ұқсастықтары (EA), қаттылығы (η), жұмсақтығы (S), электртерістігі (μ), электрофильдік индексі (ω), электрон беру қуаты (ω^-), электронды қабылдау күші (ω^+) және энергия алшақтығы (E) сияқты кванттық молекулалық дескрипторларының мәндері есептелді [11].

Геометриялық оптимизация сулы ортада орындалды. Оңтайландырылған молекулалық құрылымдар, ЖТМО және ТБМО беттері GaussView 06 бағдарламасының көмегімен көрнекі түрде көрсетілді [12]. Табиғи алкалоидтың туындыларының рKa болжау үшін Marvin version 16.2.29 (ChemAxon, 2016) қолданылды.

Молекулярлық докинг зерттеулері AutoDock/Vina құралы арқылы орындалды (Trott and Olson 2010) [13]. Бекітілген лигандтардың байланыс энергиялары (ΔG , ккал/моль) Байланыс энергиясының формуласы $\Delta G = -RT \ln K_i$ арқылы алынды, мұндағы R = Газ тұрақтысы ($1.987 \cdot 10^{-3}$ ккал/моль); $T = 298.15$ K; K_i = тежеу тұрақтысы. PubChem репозитория («PubChem») pdb форматында талдауға қажетті тақырыптық органикалық қосылыстардың құрылымын алу үшін пайдаланылды.

3. Зерттеу нәтижелері мен талқылануы

Біз бұл жұмыста дихлорметандағы хининнің (1) әртүрлі қышқыл хлоридтерімен, бөлме температурасында триэтиламиннің қатысуымен реакцияларын зерттедік (сурет-2). Синтез нәтижесінде (2) және (3) өнімдері сәйкесінше 86% және 91% шығыммен алынды.



Сурет 1 – Хининнің 1,2-азол-3-карбон қышқылымен және триметиламинмен синтезі

(*R*)-(6-метоксихинолин-4-ил)[(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-5-винилхиноклидин-2-ил]метил 5-(*n*-толил)изоксазол-3-карбоксилат (2): ШЫҒЫМЫ 86%; бал.т. 148–149°C; УК (MeOH $c=6 \cdot 10^{-5}$ M) λ_{\max} (log ϵ) 233 (4.58), 278 (4.30), 317 (3.70), 332 (3.70); ИҚ (KBr), cm^{-1} : ν 3137 ($\text{CH}_{\text{ИЗОКСИ}}$), 3072, 3029, 2945, 2923, 2882, 2866, 1737 (C=O), 1622, 1592, 1513, 1460, 1446, 1316, 1295, 1265, 1240, 1206, 1172, 1136, 1112, 1084, 1037, 1020, 999, 947, 928, 851, 823, 715, 687, 677, 501 cm^{-1} ; ^1H ЯМР (DMSO-*d*₆, 500 МГц), δ , ppm: δ 1.41–1.50 (1H, м, CH_2), 1.53–1.62 (1H, м, CH_2), 1.70–1.77 (1H, м, CH_2), 1.78–1.84 (1H, м, CH), 1.98–2.07 (1H, м, CH_2), 2.18–2.27 (1H, м, $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.37 (3H, с, Me), 2.40–2.49 (2H, м, $\text{CH}_2 + \text{CH}_2$), 2.82–2.90 (1H, м, CH_2), 3.15–3.24 (1H, м, CH_2), 3.50 (1H, кв, $J = 8.3$ Гц, CH–N), 3.96 (3H, с, OMe), 4.96–5.07 (2H, м, = CH_2), 5.92–6.02 (1H, м, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.59 (1H, д, $J = 8.4$ Гц, CH–O), 7.37 (2H_{Ar}, д, $J = 8.1$ Гц), 7.45 (1H_{квин}, дд, $J = 9.2, 2.6$ Гц), 7.97 (1H_{кв}, д, $J = 9.2$ Гц), 8.72 (1H_{квин}, д, $J = 4.5$ Гц); ^{13}C ЯМР (DMSO-*d*₆, 125 МГц) δ 21.59 (Me), 27.76 (CH_2), 39.88 ($\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$), 42.22 (CH_2), 56.19 (OMe), 60.07 (CH–N), 76.30 (CH–O), 100.79 (CH), 102.69 (1CH), 114.92 (=CH₂), 119.82 (1CH), 122.12 (1CH), 126.40 (2CH_{Ar}), 130.44 (2CH_{Ar}), 131.94 (1CH), 142.94 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 148.14 (1CH), 172.21 (9C_{кв}); MS m/z (I_{rel} , %) 510.20 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (52.7); Анал. есеп. C₃₁H₃₁N₃O₄ (509.61): C, 73.06; H, 6.13; N, 8.25%; Анық.: C, 73.44; H, 6.36; N, 8.11%.

(*R*)-(6-метоксихинолин-4-ил)[(1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-5-винилхиноклидин-2-ил] метиладамантан-1-карбоксилат (3) : 91% ақ қатты зат бал.т. 162–163°C УК (MeOH $c = 5 \cdot 10^{-5}$ M) λ_{\max} (log ϵ) 232 (4.46), 279 (3.54), 320 (3.60), 333 (3.70); ИҚ (KBr) ν 3075, 2933, 2851, 1803, 1736 (C=O), 1621, 1591, 1508, 1470, 1431, 1344, 1227, 1156, 1103, 1079, 997, 973, 935, 855, 830, 717, 643 cm^{-1} ; ^1H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц) δ 1.44–1.57 (2H, м), 1.64–1.78 (6H, м), 1.78–1.84 (1H, м), 1.84–1.89 (1H, м), 1.90–1.95 (6H, м), 1.95–2.02 (1H, м), 2.02–2.08 (3H, м), 2.23–2.31 (1H, м), 2.60–2.70 (1H, м), 3.03–3.17 (2H, м), 3.40–3.51 (1H, м), 3.88 (3H, с, OMe), 4.87–4.99 (2H, м, = CH_2), 5.53 (1H, д, $J = 4.1$ Гц, CH–O), 5.68–5.77 (1H, м, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.21 (1H_{квин}, д, $J = 2.5$ Гц), 7.29 (1H_{квин}, дд, $J = 9.2, 2.6$ Гц), 7.47 (1H_{квин}, д, $J = 4.5$ Гц), 7.94 (1H_{квин}, д, $J = 9.2$ Гц), 8.60 (1H_{квин}, д, $J = 4.5$ Гц); ^{13}C NMR (CDCl₃, 125 МГц) δ 21.99 (CH_2), 27.77 (CH_2), 27.84 (CH), 28.02 (CH), 36.48 (3CH₂), 38.45 (3CH₂), 40.08 ($\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$), 43.37 (CH_2), 55.86 (OMe), 57.12 (CH_2), 60.13 (CH–N), 72.10 (CH–O), 101.50 (1CH_{квин}), 114.59 (=CH₂), 118.64 (1CH_{квин}), 121.65 (1CH_{квин}), 131.71 (1CH_{квин}), 141.95 (CH– $\text{CH}=\text{CH}_2$), 147.71 (1CH_{квин}), 36.57, 126.80, 144.39,

147.76, 157.90, 173.56 (6C_{кварт}); MS m/z (I_{rel}, %) 487.30 [M+H]⁺ (63.4); Анал. есеп. C₃₁H₃₈N₂O₃ (486.66): C, 76.51; H, 7.87; N, 5.76%; Анық.: C, 76.81; H, 7.98; N, 5.52%.

Липинскийдің бес ережесі бойынша бағаланған дәрілік ұқсастық төрт қарапайым физикалық-химиялық параметр диапазонымен зерттелініп, (2) қосылысында TPSA мәні 160Å, молекулалық салмағы < 500, сутегі байланысының донорларының саны 5, сутегі акцепторларының саны ≤ 10, n-бұзушылықтар 1 екені анықталды. Ал, (3) затының молекулалық салмағы 510, сутегі байланысының донорларының саны 7, сутегі акцепторларының саны ≥ 10, n-бұзылуы 2 болды. Дәрілік заттың сулы ерітіндідегі ерігіштік (LogS) қасиеті сіңіру және таралу сипаттамаларына әсер етеді. Судағы ерігіштігін молекулалардағы сутегі донорларының саны ретінде қарастыруға болады. Сутегі байланысының донорларының көп болуы суда жоғары ерігіштігін қамтамасыз етеді, бұл өз кезегінде қан құрамына жақсы сіңуіне және әрекеттесуіне әкеледі.

(2) қосылысының молекулалық салмағы бес жүзден аз екені анықталды, осылайша бұл қосылыс үлкен молекулаларға қарағанда оңай тасымалданады, диффузиялық және сіңіріледі деп болжауға болады. Айналымды жолақтардың саны молекулалардағы конформациялық өзгерістер үшін маңызды. Ауызша биожетімділік критерийлері, айналымды жолақтардың саны оннан аз немесе оған тең болуы керек. Барлық зерттелген құрылымдарда 1-ден 7-ге дейінгі айналымды жолақтардың саны бар, сондықтан олар жоғары конформациялық икемділік көрсетеді. Топологиялық полярлық бетінің ауданы дәрілік зат молекуласының сутегі байланыстарымен корреляцияланады. Топологиялық полярлық бетінің ауданы дәрілік заттардың молекулаларының биожетімділігінің өте жақсы көрсеткіші болып табылады. Хинин туындыларының жалпы полярлық бетінің ауданы 42.31 – 77.70 Å диапазонында байқалды. Алынған нәтижелер 1-кестеде көрсетілген.

Кесте 1 – Негізгі қосылыстардың фармакокинетикалық қасиеттері

Қосылыс	miLogP	TPSA	Natoms	MW	nHBA	nHBD	n violations	Nrotb	LogS
2	6.63	51.67	36	486.66	5	0	1	7	-7.21
3	6.38	77.70	38	509.61	7	0	2	8	-6.43

Ескертпелер – miLogP: липофильділік; TPSA: жалпы полярлық бетінің ауданы; MW: Молекулалық салмақ; nHBA: сутегі байланысының акцепторларының саны; nHBD: сутегі байланысының донорларының саны; n violations: бұзылған есірткіге ұқсастық ережелерінің саны; nrotb: айналымды байланыстардың саны; LogS: ерігіштік

(2) қосылысын GPCR лиганд, иондық арна модуляторы, ядролық рецепторлар лиганд, протеаза ингибиторы, фермент ингибиторы ретінде биологиялық белсенді және киназа ингибиторы ретінде орташа белсенді деп санауға болады. (3) қосылысы GPCR лиганд, протеаза ингибиторы және

фермент ингибиторы ретінде биологиялық белсенді және иондық арна модуляторы, киназа ингибиторы және ядролық рецептор лигандтары ретінде орташа белсенді деп санауға болады (2-кесте).

Кесте 2 – Негізгі қосылыстардың әртүрлі дәрілік мақсаттары үшін биологиялық белсенділік балдары

Қосылыс	GPCR лиганд	Иондық арна модуляторы	Киназа ингибиторы	Ядролық рецепторлы лиганд	Протеаза ингибиторы	Фермент ингибиторы
2	0.25	0.11	-0.07	0.13	0.17	0.19
3	0.09	-0.10	-0.17	-0.14	0.08	0.00

IP мәндері төмен құрылымдар оңай тотығады ($IP_{(2)} = 0.1426$ эВ). (2) қосылысы ең төменгі (0.0428 эВ) электронды жақындығына (EA) ие. Кішкентай энергетикалық саңылау бар молекула жоғары химиялық реактивтілікке, төмен кинетикалық тұрақтылыққа ие және жұмсақ молекула болып табылады, ал қатты молекулада үлкен энергетикалық саңылау болады. Сондықтан, (2) затының электрофильдік индексі кіші мәнге ($\omega = 0.0861$ эВ) ие болғандықтан, табиғаты бойынша нуклеофильді. 3-кестеге қарасаңыздар, КН1 (0.0997 эВ) үшін E_g мәні ең кіші. Сондықтан, бұл құрылым антиоксидант ретінде жақсы әрекет ете алады. pKa препараттың иондану дәрежесін және оның сіңірілу дәрежесін анықтайды.

Кесте 3 – Қосылыстардың эВ-де есептелген электрондық қасиеттері

Қосылысы	IP	EA	H	S	μ	Ω	ω^+	ω^-	E_g	pKa
2	0.1426	0.0428	0.0498	0.0249	0.0927	0.0861	0.0460	0.1387	0.0997	6.61
3	0.2048	0.0602	0.0722	0.0361	0.1325	0.1215	0.0642	0.1967	0.1445	7.45

Негізгі қосылыстардың докинг және сырғу жылдамдығы 4-кестеде көрсетілген. Сутегі байланыстары мен стерикалық әрекеттесулердің максималды саны күшті байланыс энергиясын растайды.

Кесте 4 - SARS- CoV-2 M^{pro} негізгі протеазасы бар **2** және **3** молекулалық докингін талдауы

Лигандтар	Байланыс энергиясы, Ккал/моль	Тежеу тұрақтысы (k_i), μ M	Сырғу көрсеткіші, Ккал/моль	H-байланыстар саны	Стерикалық өзара әрекеттесулердің саны
2	-8.2	0.98	-86.903	2	8
3	-8.8	0.35	-136.080	7	14

Зерттеуге алынған қосылыстар ең жақсы байланыстыру энергиясын және әртүрлі әрекеттесулерді, соның ішінде сутегі байланыстарын және SARS-CoV-2 негізгі M^{pro} протеазасымен стерикалық әрекеттесулерді

көрсететіні атап өтілді. (2) және (3) қосылыстары тежеу константалары -8.2 және -8.8 ккал/моль болған кезде SARS-CoV-2 негізгі M^{pro} протеазасымен байланысу энергиясы тиісінше 2.28 және 0.35 мкм екенін байқауға болады.

4. Қорытынды

(R) - (6-метоксихинолин-4-ил) ((1S, 2R, 4S, 5R) – 5 – винилхинуклидин – 2 -ил) метил (1R, 3S)- адамантан -1- карбоксилат (2) және (R) - (6 – метоксихинолин -4- ил) ((1S, 2R, 4S, 5R) - 5- винилхинуклидин – 2 - ил) метил 5-(п-толил) изоксазол-3-карбоксилат (3) қосылыстары синтезделініп алынды. (2) затының иондану потенциалы (IP) 0.2095 эВ және бұл құрылым антиоксидант ретінде әрекет ете алады. Сонымен қатар, (2) қосылысы ең төменгі мәнге ие ($\omega=0.08619$ эВ) болғандықтан табиғаты бойынша нуклеофильді. (2) қосылысында TPSA 160Å төмен, молекулалық салмағы < 500, сутегі байланысының донорларының саны ≤ 5 , сутегі акцепторының саны ≤ 10 , айналмалы икемді байланыстардың саны > 5 болатыны анықталды. Зерттелетін лигандтардың SARS-CoV-2 негізгі протеаза M^{pro} -ға жақсы жақындығы бар екені анықталды. SARS-CoV-2 негізгі протеазасы M^{pro} және (2), (3) қосылыстары үшін байланыстыру энергиялары -8.2 және 8.8 ккал/моль, тиісінше тежелу тұрақтысы 0.98 және 0.35 мкм болғандықтан олардың арасында жақсы байланысу жақындығы бар екенін көрсетеді.

Қаржыландыру: Зерттеу жұмысы Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігі Ғылым комитетінің гранттық қаржыландыру бойынша №AP19674667 жобасымен қаржыландырылды.

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ АЛКАЛОИДА ХИНИНА В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ОСНОВНОЙ ПРОТЕАЗЫ SARS-COV-2 M^{PRO}

Г.К.Мукушева^{1*}, Н.Н.Тойгамбекова¹, Н.Г.Базарнова², А.Р.Жасымбекова¹, В.И.Поткин³, А.С.Мажитов⁴, М.С.Нурмаганбетова¹

¹Қарагандинский университет имени академика Е.А.Букетова, Караганда, Казахстан

²Алтайский государственный университет, Барнаул, Ресей

³Институт физико-органической химии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

⁴Қазақский национальный педагогический университет имени Абая, Алматы, Казахстан
E-mail: mukusheva1977@list.ru

Резюме. Введение. Появление тяжелого острого респираторного синдрома (SARS- CoV-2) вызвало пандемию в 212 странах. SARS-CoV-2 обладает способностью кодировать цистеиновые протеазы. *Цель работы.* Рассмотреть оптимальные методы использования протеаз M^{pro} для разработки препаратов против SARS-CoV-2. *Методы.* Строение синтезированных соединений установлено методами ИК, УФ, ¹H и ¹³C ЯМР- спектроскопии. Были рассчитаны квантовые молекулярные дескрипторы названных соединений, такие как потенциал ионизации (IP) и сродство к электронам (EA), Твердость (η), мягкость (S), электроотрицательность (μ), электрофильный индекс (ω), способность отдавать электроны (ω^-), способность принимать электроны (ω^+) и энергетический разрыв (Eg). Исследованы фармакокинетические свойства названных соединений и их биологическая активность. Далее было проведено исследование молекулярного докинга для выявления эффективного доступного соединения, которое может действовать как сильный ингибитор основной протеазы M^{pro} SARS-CoV-2. *Результаты и обсуждение.* Получены

производные алкалоида, такие как (R) - (6- метоксихинолин – 4 -ил) ((1S, 2R, 4S, 5R) -5- винилхиноклидин -2 -ил) метил 5-(п-толил) изоксазол-3-карбоксилат (**2**) и (R) - (6 – метоксихинолин – 4 - ил) ((1S, 2R, 4S, 5R) – 5 – винилхиноклидин – 2 -ил) метиладамантан – 1 - карбоксилат (**3**) с выходом 86% и 91%, соответственно. Установлено, что вещество (**2**) проявляет нуклеофильные свойства. Кроме того, он может хорошо действовать как антиоксидант благодаря наименьшей величине энергетической щели (0.0997 эВ). *Заключение.* Энергия связи между основной протеазой M^{pro} SARS-CoV-2 и производными алкалоида показала хорошую аффинность связывания. Таким образом, изученные производные алкалоида могут быть использованы для потенциального применения против основной протеазы M^{pro} SARS-CoV-2.

Ключевые слова: основная протеаза M^{pro} SARS-CoV-2, синтез, молекулярный докинг, производные хинина, фармакокинетические свойства, биоактивность.

<i>Мукушева Гулим Кенесбековна</i>	<i>Кандидат химических наук, ассоциированный профессор</i>
<i>Тойгамбекова Нуришат Нуржановна</i>	<i>PhD докторант</i>
<i>Базарнова Наталья Григорьевна</i>	<i>Доктор химических наук, профессор</i>
<i>Жасымбекова Айгерим Рысбековна</i>	<i>PhD докторант</i>
<i>Поткин Владимир Иванович</i>	<i>Доктор химических наук, профессор</i>
<i>Мажитов Алишер Сабырович</i>	<i>Магистрант</i>
<i>Нурмаганбетова Манишук Сейитовна</i>	<i>Кандидат химических наук, профессор</i>

References

1. Sepay N., Sekar A., Halder U.C., Alarifi A., Afzal M. Anti-COVID-19 terpenoid from marine sources: A docking, admet and molecular dynamics study. *J. Mol. Struct.*, **2020**, *1228*, 129433, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129433>
2. Choudhary J., Dheeman S., Sharma V., Katiyar P., Karn S.K., Sarangi M.K., Chauhan A.K., Verma G., Baliyan N. Insights of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic: a current review. *Bio.Pro. Online* **2021**, *23*, 1-22, DOI: <https://doi.org/10.1186/s12575-020-00141-5>
3. Da Silva S., Jefferson R., Silva C.T., Guarines K.M., Mendes R.P., Pardee K., Kohl A., Pena L. Clinical and laboratory diagnosis of SARS-CoV-2, the virus causing COVID-19. *ACS Infect. Dis.* **6**, **2020**, 2319-2336, DOI: <https://doi.org/10.1021/acinfeddis.0c00274>
4. Amin S.A., Banerjee S., Ghosh K., Gayen S., Jha T. Protease targeted COVID-19 drug discovery and its challenges: Insight into viral main protease (M^{pro}) and papain-like protease (PL^{pro}) inhibitors. *Bioorg. & Med. Chem.* **2020**, *29*, 115860, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115860>
5. Zhasymbekova A.R., Seidakhmetova R. B., Nurkenov O. A., Akishina E. A., Petkevich S. K. Quinine Esters with 1,2-Azole, Pyridine and Adamantane Fragments. *Molecules*, **2022**, *27(11)*, 3476 P. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27113476>
6. Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Mukusheva G.K., Minayeva Ye.V., Kulakov I.V., Nurmaganbetov Zh.S., Kishkentaeva A.S., Zhasymbekova A.R. Hybrid molecules based on alkaloids. *Chem. J. Kaz.*, **2021**, *3(75)*, 67–82. DOI: <https://doi.org/10.51580/2021-1/2710-1185.4067>
7. Rasool N., Akhtar A., Hussain W. Insights into the inhibitory potential of selective phytochemicals against M^{pro} of 2019-nCoV: a computer-aided study. *Struc. Chem.* **2020**, *31*, 1777-1783, DOI: <https://doi.org/10.1007/s11224-020-01536-6>
8. Shahab S., Sheikhi M., Alnajjar R., Al Saud S., Khancheuski M., Strogova A. DFT investigation of atazanavir as potential inhibitor for 2019-nCoV coronavirus M protease. *J. Molec. Struct.* **2020**, *1228*, 129461, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129461>
9. Agamah F.E., Mazandu G.K., Hassan R., Bope C.D., Thomford N.E., Ghansah A., Chimusa E.R.. Computational/in silico methods in drug target and lead prediction. *Brief. in Bioinform.* **2020**, *21*, 1663-1675, DOI: <https://doi.org/10.1093/bib/bbz103>
10. Sachdev K., Gupta M.K. Comprehensive review of feature based methods for drug target interaction prediction. *J. Biomed. Infor.* **2019**, *93*, 103159, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103159>

11. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews* **1997**, 23, 3-25, DOI: [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1)

12. Husain A., Ahmad A., Khan S.A., Asif M., Bhutani R., Al-Abbasi F.A. Synthesis, molecular properties, toxicity and biological evaluation of some new substituted imidazolidine derivatives in search of potent anti-inflammatory agents. *Saudi Pharm. J.* **2016**, 24, 104-114, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.02.008>

13. Yanai T., Tew D.P., Handy N.C. A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). *Chem. Physics Letters* **2004**, 393, 51-57, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2004.06.011>