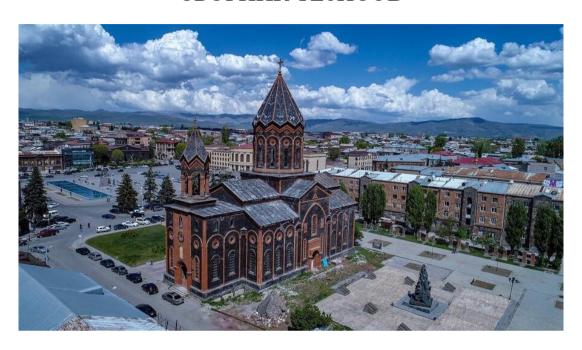
Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии Национальной академии наук Республики Армения

СБОРНИК ТЕЗИСОВ



Российско-Армянская конференция «Химия в Армении»

посвященная 15-летию образования

НТЦ ОФХ НАН РА

24-28 октября 2022, Ереван, Армения









Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии Национальной академии наук Республики Армения

СБОРНИК ТЕЗИСОВ

Российско-Армянская конференция «Химия в Армении» посвященная 15-летию образования НТЦ ОФХ НАН РА

Под редакцией Г. Г. Данагуляна и В. О. Топузяна

24-28 октября 2022

Ереван, Армения

Р 765 **Российско-Армянская конференция «Химия в Армении», посвященная 15-летию** Р 765 **образования НТЦ ОФХ НАН РА:** СБОРНИК ТЕЗИСОВ / Под редакцией Г.Г. Данагуляна и В.О. Топузяна - Ер.: Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА (НТЦ ОФХ НАН РА), 2022.- 53 с.

УДК 54(082) ББК 24я43

ISBN 978-9939-1-1545-0

© Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА, 2022

ISBN 978-9939-1-1545-0

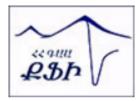


Оглавление

Научный комитет	4
Организационный комитет	5
Тематические секции конференции	5
О научно-технологическом центре органической и фармацевтической	
химии НАН РА	6
Программа конференции	8
Сборник тезисов конференции	13
Пленарные лекции	13
Стандартные доклады	23
Молодежные доклады	36
Список докладчиков	53









Организаторы

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА (НТЦ ОФХ НАН РА)

Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского (ИОХ РАН, РФ)

Институт химической физики имени НАН РА А.Б. Налбандяна (ИХФ НАН РА)

Российско-Армянский (Славянский) университет (РАУ)

Научный комитет

Сагян Ашот Серобович, президент НАН РА

Айоцян Саргис Самвелович, председатель комитета по науке РА

Анаников Валентин Павлович, академик РАН, член дирекции ИОХ РАН

Терентьев Александр Олегович, чл.-корр. РАН, зам. директора ИОХ РАН

Тавадян Левон Агасиевич академик НАН РА, академик-секретарь Отделения химии и наук о Земле

Данагулян Геворг Грачевич, чл.-корр. НАН РА, проф. РАУ, зав. лаб. НТЦ ОФХ НАН РА

Минасян Сейран Генрикович, к.х.н., директор ИХФ НАН РА

Гаспарян Саак Паруйрович, д.х.н., и/о директора НТЦ ОФХ НАН РА

Топузян Виген Оникович, член-корр. НАН РА, руководитель ИТОХ, зав. лаб. НТЦ ОФХ НАН РА

Кочикян Тариэл Владимирович, д.х.н., профессор, декан факультета химии, ЕГУ

Вардапетян Самвел Мартунович, к.х.н., доцент, и/о директора Института фармации, ЕГУ

Енгоян Александр Пайлакович, д.х.н., профессор, Аграрная академия, РАУ

Оргкомитет

Арутюнян Арпине, к.х.н., НТЦ ОФХ НАН РА

Шахатуни Астхик, к.х.н., НТЦ ОФХ НАН РА

Акопян Роберт, к.х.н., зам. директора НТЦ ОФХ НАН РА

Дашян Шушаник, к.х.н., НТЦ ОФХ НАН РА

Унанян Лерник, зав. лаб., к.б.н., РАУ

Григорян Анна, к.х.н., зав. каф. РАУ

Арутюнян Аркадий, к.х.н, зам. директора ИХФ НАН РА

Сафарян Эля, НТЦ ОФХ НАН РА

Карапетян Тигрануи, НТЦ ОФХ НАН РА

Алексанян Ашхаруи, НТЦ ОФХ НАН РА

Дангян Марк, НТЦ ОФХ НАН РА

Научные секции

- Физико-химические основы новых технологий
- Современные цифровые технологии в биологии, медицине и химии
- Химия гетероциклов и дизайн лекарственных препаратов
- Органический синтез и актуальные приложения
- Супрамолекулярная химия и медицинская химия

О Научно-технологическом центре органической и фармацевтической химии НАН РА

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА создан 2007 г. на основе трех учреждений – Института тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна, Института органической химии и Центра исследования строения молекул. Основные сферы деятельности Центра: исследования в области органического синтеза и механизмов химических реакций, строения молекул, драг-дизайна, биологии, медицины, фармакологии.



На основе изучения связи между структурой и биологической активностью органических соединений, в Центре проводятся целенаправленные исследования по изысканию новых эффективных лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, нервнопсихических расстройств, инфекционных и онкологических болезней. Ведутся исследования путей функционализации ненасыщенных молекул с целью синтеза низкомолекулярных природных биорегуляторов; синтез душистых, органолептических веществ и ароматизаторов; синтез и исследование кислород-, фосфор-, сера-, азотсодержащих гетероциклов, ненасыщенных соединений, полимеров и композитов; разрабатываются современные методы синтеза новых химических реактивов для научных исследований и последующего их внедрения, включая организацию производства. Центр оснащен современной инструментальной базой для физико-химических методов исследования строения молекул, синтезированных как сотрудниками Центра, так и других научных учреждений Армении.

В медицинскую практику внедрено 14 лекарственных препаратов, синтезированных армянскими учеными, 4 из которых – «Дитилин» (миорелаксант), «Ганглерон» (язвы желудка и 12-перстной кишки, гипертония), «Тиодин» (радикулит, полиневрит, плексит) и «Капрофер» (местное гемостатическое действие) в настоящее время производятся в Центре и находят широкое применение в Армении и за рубежом.

Российско-Армянская конференция "Химия в Армении", посвященная 15-летию образования НТЦ ОФХ НАН РА, Ереван, Армения, 24-28 октября 2022

24 октября 2022 г, понедельник, Президиум НАН РА

09:00 — Регистрация

10:00 – **10:15** Открытие (президент НАН РА академик Сагян А. С., академик РАН Анаников В. П., председатель комитета по науке РА Айоцян С. С.)

10:15 – **10:55** ПД1. чл.-корр. РАН, проф. Терентьев А. О. (ИОХ РАН) «Органические пероксиды: методы получения и практическое применение»

10:55 – **11:35** ПД2. чл.-корр. НАН РА, проф. Данагулян Г. Г. (НТЦ ОФХ НАН РА, РАУ) «Нетривиальный синтез биологически активных систем – тривиальным взаимодействием нуклеофилов с азинами».

11:35 – 12:00 Совещание с руководством НАН РА

12:00 – 13:00 Перерыв

ИХФ НАН РА

13:00 – 14:00 Встреча с руководством института и ознакомление с лабораториями.

14:00 Сессия **2.** Физико-химические основы новых технологий (Председатель – академик РАН В. П. Анаников)

14:00 - 14:45 ПД3. проф. Третьяков Е. В. (ИОХ РАН) «Молекулярный дизайн магнетиков и элементов спинтроники».

14:45 – **15:05** СД1. <u>Киракосян А. В.</u>, Назаретян Х. Т., Айдинян С. В. (ИХФ НАН РА) «Формирование FeNiAlCo и FeNiAlCoCr высокоэнтропийных сплавов при высоких скоростях нагрева».

15:05 – **15:35** СД2. Полынский М. В. (ИОХ РАН) «Практика комбинирования DFT, DLPNO-CCSD(T), DFTB и машинного обучения в исследовании структуры и реакционной способности материалов».

15:35 – 16:00 Перерыв на кофе.

16:00 – **16:30** ПД4. Мнацаканян Р. А. (ИХФ НАН РА) «Применение микроволновой радиации в химии твердого тела и катализе».

16:30 – **16:50** СДЗ. Мурадян Г. Н., Долуханян С. К., Алексанян А. Г., Тер-Галстян О. П., Мнацаканян Н. Л., Асатрян К. В., Марданян С. С., Ованнисян А. А. (ИХФ НАН РА) «Синтез МАХ фаз в гидридном цикле на основе Ti-Al-C из смесей карбогидридов титана и порошков алюминия».

25 октября 2022 г, вторник, Российско-Армянский университет

- 10:00 11:00 Встреча с руководством университета и экскурсия по университету.
- **11:00** Сессия **1.** Современные цифровые технологии в биологии, медицине и химии (Председатель проф. Е. В. Третьяков)
- **11:00 11:45** ПД5. акад. РАН, проф. Анаников В. П. (ИОХ РАН) «Искусственный интеллект в химии и биологии».
- **12:05 12:15** МД1. Топузян В. О., Оганесян А. А., Макичян А. Т., Унанян Л. С. (РАУ, НТЦ ОФХ НАН РА) «Синтез, *in vitro* и *in silico* исследования *p*-бензоил-α,β-дегидротирозинсодержащих дипептидов».
- **12:15 12:35** СД4. Петросян К. Р. (Acino Pharma) «Инновационные технологии в фармации как путь повышения приверженности пациента к лечению».
- **12:35 12:45** МД2. <u>Хачатрян А. А.,</u> Пароникян Е. Г., Унанян Л. С., Дашян Ш. Ш. (РАУ) «*In silico* оценка нейротропной активности ряда новых триазолопиридинов».
- **12:45 13:15** ПД6. Унанян Л. С., Аракелян Л. А., Попугаева Е. А., Зернов Н. В., Камарян В. С., Макичян А. Т. (РАУ) «QSAR и поиск новых биоактивных соединений *in silico* на примере дизамещенных пиперазинов».
- **13:15 13:25** МДЗ. <u>Авакян Д. Дж.,</u> Сафарян Э. П., Унанян Л. С., Арутюнян А. С. (РАУ) «Определение биоактивности некоторых новых пиридинов *in silico*».
- **13:25 13:35** МД4. <u>Камарян В. С.</u>, Дашян Ш. Ш., Айвазян А. С., Унанян Л. С. (РАУ) «*In silico* прогнозирование противоопухолевой активности новых конденсированных пирано[3,4-c] пиридинов и пирано[4',3':4,5] пиридо [2,3-d] пиримидинов».
- 13:35 13:45 МД5. Шатворян Р. «Внедрение электронного (E-Health) здравоохранения в РА».
- **13:45 14:00** СД5. Аракелян Д. С. (ЗАО "Концерн-Энергомаш") «Решения ведущих производителей медицинского и лабораторного оборудования. Взгляд в будущее».
- 14:00 14:30 Перерыв на кофе
- **14:30 17:00 Сессия 2. Химия гетероциклов и дизайн лекарственных препаратов** (Председатель чл.-корр. НАН РА, проф. В. О. Топузян)
- **14:30** − **15:00** ПД7. Арутюнян А. А. (НТЦ ОФХ НАН РА) «Изыскание химиотерапевтических препаратов на основе азотсодержащих гетероциклов. Классические подходы и новые тенденции».
- **15:00 15:20** СД6. Асратян А. Г. (НТЦ ОФХ НАН РА) «Алкилирование пиразолов в системе NMO/ H_2O , модификация исходных пиразолов хитозаном и исследование противоожоговой активности полученных хитозановых пленок».

- **15:20 15:30** МД6. <u>Карапетян Т. М.,</u> Сафарян Э. П., Дашян Ш. Ш., Шахатуни А. А., Арутюнян А. С. (НТЦОФХ НАН РА) «Синтез новых производных конденсированных пиридиниевых солей».
- **15:30 15:40** МД7. <u>Гарибян В. К.</u>, Паносян Г. А, Данагулян Г. Г. (РАУ) «Кинетическое исследование методом ЯМР-спектроскопии дейтерообмена в 7-метил-5-этоксикарбонилпиразоло[1,5-a]пиримидинах».
- **15:40 16:00** СД7. Грабский О. В., <u>Даниелян К. Э.</u>, Гиносян С. В., Манукян А. Т., Оганян Н. А., Чаилян С. Г., Тирацуян С. Г. (Институт биохимии НАН РА) «ПРПС-1 является эволюционно консервативным ферментом метаболизма пуринов и пиримидинов».
- **16:00 16:10** МД8. <u>Галстян М. В.</u>, Геворкян К. А., Арутюнян А. Д., Кочаров С Л. (НТЦ ОФХ НАН РА) «Реакции 5,7-диалкил-2-*n*-аминофенил-1,3-диазаадамантанов с альдегидами и ангидридами дикарбоновых кислот».
- **16:10 16:20** МД9. <u>Карибян Я. А.</u>, Гарибян В. К., Данагулян Г. Г. (РАУ) «Синтез новых пиримидинов реакцией фениламидина с этоксиметилиденпроизводными дикарбонильных соединений».
- **16:20 16:40** СД8. Дашян Ш. Ш., Арутюнян А. С. (НТЦ ОФХ НАН РА) «Однореакторный синтез новых гетероциклических систем».
- **16:40 16:50** МД10. Сумбатян А. С., Арутюнян А. А. (НТЦ ОФХ НАН РА) «Синтез ариламинопроизводных 6*H*-индоло[2,3-b]хиноксалина».

26 октября 2022 г, среда, НТЦ ОФХ НАН РА

10:00 – 11:00 Встреча с руководством института и экскурсия по лабораториям.

- **11:00 Сессия 5. Органический синтез и актуальные приложения.** (Председатель академик НАН РА, проф. Л. А. Тавадян)
- **11:00 11:45** ПД8. проф. Ненайденко В. Г. (МГУ) «Фторированные алкены и ацетилены в синтезе практически важных соединений».
- **11:45 12:05** СД9. <u>Арутюнян Г. К.</u>, Алексанян М. В., Гаспарян С. П. (НТЦ ОФХ НАН РА) «Синтез и некоторые превращения α -аминонитрилов».
- **12:05 12:15** МД11. Петросян А. В., Галстян А. С., Закарян М. К., Харатян С. Л., Кочикян Т. В. (ЕГУ) «Катализируемое металлической медью S-арилирование 1,2,4-триазол-3-тионов без использования лиганда».
- **12:15 12:35** СД10. <u>Акопян Р. М.</u>, Алексанян А. Г., Аттарян О. С., Шахатуни А. Г., Шахатуни А. А. (НТЦОФХ НАН РА) «Исследование таутомерной природы 3(5)-метилпиразолов».

- **12:35 12:45** МД12. <u>Авагян К. А.</u>, Саргсян А. А., Хачатрян А. Х., Бадасян А. Э., Манукян А. Г., Саргсян М. С. (НТЦ ОФХ НАН РА) «Синтез гетероциклических соединений на основе взаимодействия арилметилиденциануксусного эфира с ариламидоэфирами малоновой кислоты».
- **12:45 13:05** СД11. <u>Галстян А. С.</u>, Григорян С. В., Еганян Т. А., Кочикян Т. В. (ЕГУ) «Об особенностях галогеноциклизации 4-аллил-5-замещенных-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тионов»
- **13:05 13:15** МД13. Товмасян А. С., Айрапетян М. В, Хачатрян Г. Н., Хачатрян Э. А., Мкртчян А. Ф., Сагян А. С. ("Армбиотехнология" НАН РА) «Синтез, характеристика и изучение каталитической активности хиральных комплексов меди (II) и никеля (II) в реакции С-алкилирования».
- **13:15 13:35** СД12. <u>Шахатуни А. А.</u>, Шахатуни А. Г., Арутюнян А. С. (НТЦ ОФХ НАН РА) «Изотопные эффекты дейтерия в спектрах ЯМР ацетилена».

13:35 – 14:30 Перерыв на кофе

- **14:30 Сессия 6. Супрамолекулярная химия и медицинская химия** (Председатель чл.-корр. РАН, проф. А. О. Терентьев)
- **14:30 15:15** ПД9. проф. Вацадзе С. З. (ИОХ РАН) «Супрамолекулярные подходы в дизайне противовирусных препаратов».
- **15:15 15:25** МД14. <u>Бабаян Б. Г.,</u> Микаелян А. Р., Мелкумян М. А., Григорян А. М., Унанян Л. С., Асатрян Н. Л., Согомонян Т. М., Аветисян С. С. (Национальный политехнический университет Армении) «Синтетические производные винной кислоты и их антимикробное действие против мультирезистентных патогенов».
- **15:25 15:35** МД15. Атабекян М. Л. (НТЦ ОФХ НАН РА) «Влияние гидрофилизирующих добавок на десорбцию диклофенака и фуразолидона из композитов на силиконовой основе».
- **15:35 15:55** СД13. Багдасарян А. Б., Саргсян В. А., Унанян Л. С., <u>Григорян А. М.</u>, Микаелян А. Р. (РАУ) «Синтез новых производных функционально замещенных циклобутанкарбоновых кислот и идентификация сродства связывания к GABAa».
- **15:55 16:05** МД16. <u>Унанян О. А.</u>, Жамгарян А. Г., Чухаджян Э. Г. (ЕГМУ, НТЦ ОФХ НАН РА) «Исследование взаимосвязи структура-анальгетическая активность производных изоиндола».
- **16:05 16:15** МД17. Пароникян Р. Г., Арутюнян А. А., Григорян А. С., <u>Бархударянц И. М.,</u> Аршакян Л. М. (НТЦОФХ НАН РА) «Синтез и нейротропное действие новых производных гидантоинов аминокислот».
- **16:15 17:00** Π Д**10**. чл.-корр. НАН РА, проф. Топузян В. О. (НТЦ ОФХ НАН РА) «(4*H*)-Имидазол-4-оны: новый метод синтеза и антихолинэстеразные свойства».
- **17:00 17:20** СД14. Ширинян М. Э. (НТЦ ОФХ НАН РА) «Прогностический метод оценки чувствительности депрессорного барорефлекса при оксфордском тестировании».

17:20 Подведение итогов семинара.

27 октября 2022 г, четверг

09:00 Экскурсия в Гюмри.

28 октября 2022 г, пятница

09:00 Экскурсия в Ереване, посещение музея(ев).

16:30 Банкет.

ПД1. ОРГАНИЧЕСКИЕ ПЕРОКСИДЫ: МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

А. О. Терентьев, И. А. Ярёменко, В. А. Виль, П. С. Радулов

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Россия, 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47

E-mail: terentev@ioc.ac.ru

В последнее десятилетие большое внимание химиков и специалистов по разработке лекарственных средств уделяется органическим пероксидам, что связано с необходимостью поиска препаратов для лечения паразитарных заболеваний, таких как малярия и гельминтозы. Также были зарегистрированы пероксиды, обладающие противоопухолевой или рострегуляторной активностью. Традиционно органические пероксиды применяются в промышленности в качестве инициаторов свободнорадикальной полимеризации и окислителей. В нашей работе мы разработали новые и экологичные методы синтеза различных типов пероксидов с использованием пероксида водорода и карбонильных соединений. Природа катализатора играет решающую роль в селективности получения пероксидов.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 21-13-00205

- 1. Yaremenko I. A, et al, JACS, 2022, 144, 16, 7264.
- 2. Yaremenko I. A, et al, JACS, 2021, 143, 17, 6634.
- 3. Yaremenko I. A, et al, *JACS*, 2020, 142, **34**, 14588.
- 4. Vil' V. A et al, Angew. Chem. Int. Ed., 2018, 57, 13, 3372.
- 5. Gomes G. D. P., Angew. Chem. Int. Ed., 2017, **56**, 18, 495.

ПД2. НЕТРИВИАЛЬНЫЙ СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СИСТЕМ – ТРИВИАЛЬНЫМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ НУКЛЕОФИЛОВ С АЗИНАМИ

Г. Г. Данагулян^{1,2}

¹Российско-Армянский университет, Армения, 0051, Ереван, О. Эмина 123 ²НТЦ ОФХ НАН РА, Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян 26 E-mail: gevorg.danagulyan@rau.am

Для азинов, являющихся электронодефицитными гетероароматическими системами, наиболее естественными являются реакции с нуклеофилами, и в первую очередь – реакции нуклеофильного замещения. Подобные превращения протекают с минимальным изменением каркаса молекулы.

Однако нуклеофильные реагенты в реакциях с азинами, в частности, с пиридинами, пиримидинами и их аннелированными системами, могут приводить также к кардинальной перестройке структуры молекулы, в результате чего образуются иные гетероциклические системы, получение которых не всегда может быть изначально ожидаемо и предсказуемо.

В докладе будут проанализированы направления превращений пиримидинов и пиримидиниевых солей. Последние, в силу наличия в молекуле четвертичного атома азота, легче подвергаются атаке нуклеофильными частицами, с последующими раскрытием гетероароматического кольца и рециклизацией.

Будут представлены также результаты нуклеофильных превращений азинов в растворах полярных дейтерированных растворителей, приводящих к дейтерообмену протонов, в первую очередь — алкильных групп. Подобные превращения могут составить конкуренцию другим нуклеофильным превращениям азинов, включая рециклизации гетероциклов. Спектральными методами доказан количественный характер подобных превращений и изучена кинетика дейтерообмена.

Представленные в докладе методики могут найти применение в синтезе новых биоактивных соединений, в медицинской и комбинаторной химии.

Автор благодарит Генрика Агавардовича Паносяна за профессионализм и терпение в выполнении экспериментов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке ГКН РА и РФФИ/РНФ (проект $20RF-138/20-53-05010~Arm_a/$), а также в рамках субсидии МОН РФ научной деятельности РАУ.

ПДЗ. МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН МАГНЕТИКОВ И ЭЛЕМЕНТОВ СПИНТРОНИКИ

Е. В. Третьяков

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, Российская Федерация, 119991, Москва, Ленинский просп., 47

E-mail: tretyakov@ioc.ac.ru

Исследования последних лет открыли новые возможности, которые дает использование свободных радикалов в химии, биологии, медицине и материаловедении. Доклад продемонстрирует ключевую роль стабильных органических радикалов в дизайне магнитно-активных систем разнообразного функционального назначения: термически стабильных би- и трирадикалов с топологией триметиленметана, стабильных спин-меченых графеновых наноразмерных структур, и металл-нитроксильных систем, способных в широком диапазоне температур претерпевать как фазовые, так и магнитно-фазовые переходы.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №21-73-20079).

- 1. Третьяков Е. В., Овчаренко В. И., Терентьев А. О., Крылов И. Б., Магдесиева Т. В., Мажукин Д. Г., Грицан Н. П., *Успехи химии*. 2022, **91**, RCR5025.
- 2. Tretyakov E. V., Zhivetyeva S. I., Petunin P. V., Gorbunov D. E., Gritsan N. P., Bagryanskaya I. Yu., Bogomyakov A. S., Postnikov P. S., Kazantsev M. S., Trusova M. E., Shundrina I. K., Zaytseva E. V., Parkhomenko D. A., Bagryanskaya E. G., Ovcharenko V. I., *Angew. Chem. Int. Ed.* 2020, **59**, 20704.
- 3. Tretyakov E. V., Petunin P. V., Zhivetyeva S. I., Gorbunov D. E., Gritsan N. P., Fedin M. V., Stass D. V., Samoilova R. I., Bagryanskaya I. Yu., Shundrina I. K., Bogomyakov A. S., Kazantsev M. S., Postnikov P. S., Trusova M. E., Ovcharenko V. I., J. Am. Chem. Soc. 2021, **143**, 8164.
- 4. Slota M., Keerthi A., Myers W.K., Tretyakov E., Baumgarten M., Ardavan A., Sadeghi H., Lambert C.J., Narita A., Müllen K., Bogani L., *Nature*. 2018, **557**, 691.

<mark>ПД4</mark>. ПРИМЕНЕНИЕ МИКРОВОЛНОВОЙ РАДИАЦИИ В ХИМИИ ТВЕРДОГО ТЕЛА И КАТАЛИЗЕ

Р. А. Мнацаканян

¹ Институт химической физики им. А.Б. Налбандяна НАН РА, Армения, Ереван, ул. П. Севака, 5/2, E-mail: <u>raman.mnatsakanyan1948@gmail.com</u>

Представленная работа посвящена применению микроволновой радиации в неорганическом синтезе и в частности в синтезе твердых материалов и катализе. В последние десятилетия микроволновая радиация все чаще применяется для активация химических реакций. С применением переделанной бытовой микроволновой печки и проточного кварцевого реактора нами синтезированы карбиды и бориды переходных металлов. Таким образом нами синтезированы Mo_2C , W_2C , W_2B_5 , B_4C , ReB_2 , ReB_2 - B_4C , MnB_2 , ReB_4 , MnB_4 , $La*B_6(*=La-Sm)$, $La**B_4(**=Gd-Er)$, BP, Cr_7C_3 , V_8C_7 etc..

Микроволновой метод синтеза по сравнению с другими методами синтеза имеет ряд преимуществ из которых отметим следующие:

- 1. Гомогенный разогрев исходной реакционной смеси
- 2. Синтез длится 3-15 мин.
- 3. По ходу синтеза получаются наночастицы (30 -100 нм) с узким распределением диаметров

Карбиды переходных металлов, их допированные варианты и синтезировавнные на носители карбиды показали высокую каталитичскую активность в реакциях гидрирования, дегидрирования, окисления ароматических и тиоароматических (обессеривания) соединений.

Было показано, что при микроволновой активации каталитической реакции по сравнению с обычным нагревом реакция протекает несколько раз быстрее.

Полученные бориды - B4C, ReB2, ReB2/B4C испытаны на механическую микротвердость (методом Виккерса) и износостойкость. Они являются твердыми и сверхтвердыми соединениями. Обладают высокой износостойкостью.

Таким образом, микроволновой нагрев позволяет получить нанопорошки с узким распределением размера частиц что обеспечивает уникальные свойства керамических материалов полученные из этих порошков.

ПД5. ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ХИМИИ И БИОЛОГИИ

В. П. Анаников

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, Российская Федерация, 119991, Москва, Ленинский просп., 47

E-mail: val@ioc.ac.ru

В настоящем докладе обсуждаются современные тенденции в развитии приложений алгоритмов искусственного интеллекта в решении химических задач в области катализа [1], анализа экспериментальных данных в химии и биологии [2] и ряда других актуальных направлений.

Исследование выполнено при поддержке гранта Научной Школы НШ-5199.2022.1.3.

- 1. Eremin D. B., Galushko A. S., Boiko D. A., Pentsak E. O., Chistyakov I. V., Ananikov V. P. *J. Am. Chem. Soc.* 2022, **144**, 13, 6071.
- 2. Boiko D.A., Kozlov K.S., Burykina Yu.V., Ilyushenkova V.V., Ananikov V.P. "Fully Automated Unconstrained Analysis of High-Resolution Mass Spectrometry Data with Machine Learning", *J. Am. Chem. Soc.* 2022, **144**, 32, 14590.

ПД6. QSAR И ПОИСК НОВЫХ БИОАКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ *IN SILICO* НА ПРИМЕРЕ ДИЗАМЕЩЕННЫХ ПИПЕРАЗИНОВ

<u>Л. С. Унанян</u>^{1,2}, Л. А. Аракелян³, Е. А. Попугаева², Н. В. Зернов², В. С. Камарян¹, А. Т. Макичян¹

¹Российско-Армянский университет, Армения, 0051, Ереван, О.Эмина 123 ²Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Россия

³Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, Российская Федерация, 119991, Москва, Ленинский просп., 47

E-mail: lernik.hunanyan@rau.am

Одним из методов, практикующих в современном дизайне лекарств с использованием хемоинформатики и биомоделирования является рациональный дизайн, основанный на знании «структура-свойства» (QSPR) и «структура-активность» (QSAR)[1]. Сравнение химических структур базируется на расчетах идентичности структурных единиц с использованием разных коэффициентов схожести и дистанций образующие качественные и количественные характеристики «структура-активность» [2]. Известна, что нейродегенеративные заболевания входят в тройку лидеров в области терапевтических интересов фармацевтических компаний [3]. В месте с этим интенсивно ведется поиск новых биоактивных соединений в качестве терапевтических агентов против нейродегенеративных заболеваний и, в частности, для борьбы с Болезнью Альцгеймера. Показана, что производный дизамещенных пиперазинов, в частности, N-(2-Хлорфенил)-2-(4-Фенилпиперазин-1-Ил) Ацетамид (51164) проявляет нейропротекторный эффект путем активации неселективных кальциевых каналов TRPC6 и способностью связывание с фибриллярным актином [4]. В данной работе представлены результаты поиска и отбора ряда пиперазинов на основе фармакофора дизамещенных использованием методов QSAR и QSPR. В общей сложности из первичного химического пространство в 993 млн соединений были отобраны топ 8 производных пиперазинов проявляющие высокие значения биоактивности и биодоступности. Были получены качественноколичественные характеристики исследуемых соединений. Путем молекулярного докинга проведен поиск и отбор соединений проявляющие наилучшие пространственно-энергетические значения при взаимодействии с мономерной формай фибрилярного актина. Таким образом, из полученных результатов следует, что соединение 10 является соединением лидером, у которого аффинность имеет высокое значение внутри конечной выборки топовых соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания по теме: «Реализации комплекса мер по повышению эффективности деятельности РАУ».

- 1. Verma J., Khedkar V., Coutinho E. Curr. Top. Med. Chem. 2010, 10, 1, 95.
- 2. Zivkovic M. et al. Mini Reviews in Medicinal Chemistry, 2020, 20, 14, 1389.
- 3. https://www.addconsortium.org/about-statistics.php
- 4. Зернов Н. и др. OpenScience, 2021, 82.

ПД7. ИЗЫСКАНИЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ. КЛАССИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ И НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ

А. А. Арутюнян

НТЦ ОФХ НАН РА, Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян 26 E-mail: harutyunyan.arthur@yahoo.com

Химиотерапевтические препараты — это химические соединения, избирательно подавляющие рост и размножение паразитов, инфекционных агентов и неопластических клеток с минимальным воздействием на организм. Определения химиотерапии и химиопрепаратов впервые введены в оборот П. Эрлихом в 1910г, который синтезировал также и первые эффективные антибактериальные препараты. В последующем были созданы и введены в медицинскую практику сотни химиопрепаратов для лечения бактериальных и паразитических инфекций и злокачественных новообразований и их число постоянно растет. Изыскание эффективных химиотерапевтических препаратов прошло ПУТЬ OT преимущественно эмпирического подхода, предполагающего отбор активных производных из большого массива химических соединений различной структуры до рационального дизайна лекарственных препаратов, основанного на новейших знаниях метаболизма инфекционных агентов и злокачественных опухолей, с использованием современных информационных технологий. Вместе с тем, имеющиеся химиотерапевтические препараты не всегда достаточно избирательны, часто проявляют побочные токсические свойства и вызывают лекарственную резистентность, в связи с чем актуальны исследования по поиску новых активных и относительно малотоксичных препаратов. Поскольку в качестве химиопрепаратов выступают химические соединения самых различных классов, в настоящем обзоре будут обсуждены исследования в области изыскания активных соединений в ряду пиримидина и его конденсированных систем, включая полициклические гетероциклические соединения. Поскольку замещенные имидазопиримидины (пурины) являются обязательными компонентами всех живых организмов вирусов, являясь составляющей нуклеиновых кислот, коферментов, внутриклеточных сигналов, переносчиков высокоэнергетических фосфатов и др., вполне закономерно их использование в качестве структурной основы для конструировании новых химиотерапевтических препаратов. Нами обсуждаются проведенные в последние годы работы по синтезу новых замещенных пиримидинов и конденсированных пиримидинов и изучению их некоторых биологических свойств.

ПД8. ФТОРИРОВАННЫЕ АЛКЕНЫ И АЦЕТИЛЕНЫ В СИНТЕЗЕ ПРАКТИЧЕСКИ ВАЖНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

В. Г. Ненайденко

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Россия, 119992, Москва, Ленинские горы, д.1, стр. 3

E-mail: nenajdenko@gmail.com

Фторорганическая химия — одно из наиболее бурно развивающихся направлений современной органической химии. Многие фторсодержащие соединения проявляют высокую биологическую активность. В настоящее время 25-30% лекарственных препаратов содержат фтор. Фторсодержащие соединения также играют важную роль в агрохимии и химии материалов. В то же время прямое введение фтора или фторсодержащих заместителей не всегда обладает должной селективностью и эффективностью. В докладе рассматривается использование фторсодержащих алкенов и ацетиленов в синтезе различных гетероциклов.

ПД9. СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПОДХОДЫ В ДИЗАЙНЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

С. З. Вапалзе

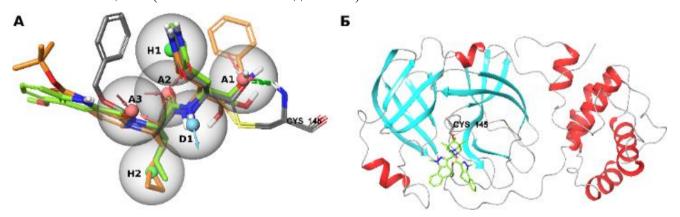
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, Российская Федерация, 119991, Москва, Ленинский проспект, 47

E-mail: vatsadze@ioc.ac.ru

Одним из подходов к созданию эффективных противовирусных агентов является фармакофорный подход. А именно — конструирование трехмерной картины взаимодействия ключевых фрагментов природного объекта с известными лекарственными препаратами с последующим дизайном новых, потенциально более активных, молекул. В нашем исследовании основным объектом для изучения служит основная вирусная протеаза SARS-CoV-2 (Мрго или 3CL) [1].

На основании созданной нами фармакофорной модели взаимодействия известных ингибиторов и активного сайта протеазы (Рисунок А) смоделирована группа соединений, которая была затем синтезирована и испытана на активность в отношении 3СL. Был выполнен молекулярный докинг предложенных молекул с целью поиска структур, способных эффективно встраиваться в активный сайт основной протеазы с помощью нековалентных взаимодействий, а также образующих ковалентную связь с каталитическим аминокислотным остатком Cys145 посредством взаимодействия с карбонильной группой (Рисунок Б).

Активность 3CL измеряли с использованием флуорогенного субстрата Dabcyl-VNSTLQSGLRK(FAM)MA; действенность предложенного подхода подтверждена сравнением с литературными данными для эбселена и дисульфирама. Проведенные исследования показали, что максимальную активность проявляют молекулы, содержащие карбонильную группу в 9-м положении бицикла (ковалентное взаимодействие).



Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 20-04-60215 Вирусы.

1.Shcherbakov D., Baev D., Kalinin M., Dalinger A., Chirkova V., Belenkaya S., Khvostov A., Krut'ko D., Medved'ko A., Volosnikova E., Sharlaeva E., Shanshin D., Tolstikova T., Yarovaya O., Maksyutov R., Salakhutdinov N., Vatsadze S., *ACS Med. Chem. Lett.* 2022, **13**, 1, 140.

ПД10. (4*H*)-ИМИДАЗОЛ-4-ОНЫ: НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА И АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ СВОЙСТВА

В. О. Топузян

HTЦ ОФХ НАН РА, Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян 26 E-mail: ytop@web.am

5-Метилиден-(4H)-имидазол-4-оны, класс гетероциклических соединений, кото-рые привлекли особое внимание после открытия зеленых флуоресцентных белков, хромо-форы которых имеют схожую структуру. В последние десятилетия было показано, что этот класс соединений проявляет различные полезные физико-химические и биологичес-кие свойства.

Одним из методов синтеза 5-метилиден-(4H)-имидазол-4-онов (C) является реак-ция дегидратации амидов N-ацил- α , β -дегидроаминокислот (B), которые легко получают-ся взаимодействием аминов с ненасыщенными 5(4H)-оксазолононами (A).

$$R^{1}$$
 R^{2}
 R^{2}
 R^{3}
 R^{2}
 R^{2}
 R^{3}
 R^{2}
 R^{3}
 R^{2}
 R^{3}
 R^{2}
 R^{3}
 R^{2}
 R^{3}
 R^{2}
 R^{3}
 R^{2}
 R^{3}
 R^{3}
 R^{4}
 R^{4

В настоящем сообщении обсуждается новый подход к синтезу соединений типа (C) с применением таких силилирующих агентов, как триметилхлорсилан (ТМХС) и 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан (ГМДС) в качестве дегидратирующих агентов. Обсужда-ются преимущества данного подхода для синтеза как 2,5-дизамещенных, так и 2,3,5-три-замещенных (4H)-имидазол-4-онов. Особое внимание уделяется случаям, когда данный метод приводит к образованию побочных продуктов. Показана возможность применения силилирющих агентов для синтеза целевых имидазолонов (C) из оксазолонов (A) без выделения промежуточно образованных амидов (B).

Приводятся многочисленные данные о способности 5-метилиден-(4H)-ими-дазол-4-онов проявлять антихолинэстеразную активность по отношению как к ацетил-холинэстеразе, так и бутирилхолинэстеразе.

СД1. ФОРМИРОВАНИЕ FeNiAlCo И FeNiAlCoCr ВЫСОКОЭНТРОПИЙНЫХ СПЛАВОВ ПРИ ВЫСОКИХ СКОРОСТЯХ НАГРЕВА А. В. Киракосян¹, Х. Т. Назаретян¹, С. В. Айдинян^{1,2}

¹ Институт химической физики им. А.Б. Налбандяна НАН РА, Армения, 0014, Ереван, ул. П. Севака, 5/2

Высокоэнтропийные сплавы (ВЭС), как правило, содержат не менее 5 элементов, причём количество каждого из них не превышает 35 ат. % и не меньше 5 ат. % [1]. Для таких сплавов характерны повышенные значения энтропии смешения. Для этих сплавов процессы структурои фазообразования, термическая стабильность существенно отличаются от традиционных сплавов. Главная особенность большинства ВЭС заключается в формировании однофазного стабильного термодинамически устойчивого и высокопрочного твердого раствора замещения преимущественно с высокосимметричными решетками, часто ГЦК или ОЦК [2]. В данной работе исследованы особенности формирования новых ВЭС с высоким содержанием АІСо из Al40Co40Ni10Fe10at.% неактивированных И механоактивированных четверных пятикомпонентных Al35Co35Ni10Fe10Cr10at.% смесей при высоких скоростях нагрева (от 100 до 5000 °/мин). Установлено, что механизм взаимодействия в механоактивированных смесях чувствителен к скорости нагрева. Увеличение скорости нагрева способствует смещению экзотермической реакции в область более высоких температур, одновременно увеличивая саморазогрев взаимодействия. В продуктах, закаленных при характерных температурах, сразу после экзотермического пика в неактивированных смесях обнаружено образование упорядоченной фазы В2 (наряду с неупорядоченной ОЦК). А механоактивированные смеси после экзотермического пика содержат также фазу ГЦК, которая исчезает при более высокой температуре.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке PA в рамках научных проектов 20TTWS-2F040, 20RF-154.

- 1. Cantor B., Chang I. et al. Materials Science and Engineering: A. 2016, 375, 213.
- 2. Steurer, W. Materials Characterization, 2020, 162, 110179.

² Таллинский технический университет, Эстония, 19180, Таллинн, ул. Эхитаяте 5 E-mail: hasmik.kirakosyan@ichph.sci.am

СД2. ПРАКТИКА КОМБИНИРОВАНИЯ DFT, DLPNO-CCSD(T), DFTВ И МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИИ СТРУКТУРЫ И РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ МАТЕРИАЛОВ

М. В. Полынский

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, Российская Федерация, 119991, Москва, Ленинский просп., 47

E-mail: mpol@ioc.ac.ru

Мы заинтересованы в применении и доработке новых методов вычислительной химии для решения актуальных задач, стоящих перед химиками-практиками. Комбинирование квантово-химического моделирования на разных уровнях теории, борн-оппенгеймеровской молекулярной динамики (BOMD) и установление количественных корреляций структура-свойство (QSPR) в металлоорганических реакциях позволило нам в текущих проектах построить модели, дающие расширенное понимание строения химических систем и их реакционной способности.

В качестве примеров будут рассмотрены:

- 1) Исследование растворимости карбида кальция в ДМСО и его частичного гидролиза в смеси ДМСО-вода [1];
- 2) Детальное исследование активации С-С-связи и восстановительного элиминирования в модельных фосфиновых комплексах Ni, Pd и Pt [2];
- 3) Анализ ESI-MS-спектров $PdCl_2$ и CuCl в ацетонитриле с применением BOMD, DFT и квантово-топологической теории атомных взаимодействий [3];
- 4) Применение машинного обучения и BOMD для предсказания химических сдвигов ¹⁹⁵Pt водорастворимых комплексов платины [4].
- 1. Polynski M. V., Sapova M. D., Ananikov V. P., Chem. Sci. 2020, 11, 13102.
- 2. M. Polynski, V.P. Ananikov, Eur. J. Inorg. Chem. 2022 [accepted, DOI: 10.1002/ejic.202200572].
- 3. Bondarenko A. A., Vlasova Y. S., Polynski M. V., Ilyushenkova V. V., Ananikov V. P., *Inorg. Chem. Frontiers* 2022, **9**, 5279.
- 4. Ondar E. E., Polynski M. V., Ananikov V. P. Predicting ¹⁹⁵Pt NMR Chemical Shifts in Metalorganic Complexes: a Fast and Simple Protocol Combining Semi-Empirical Modeling and Machine Learning.

СДЗ. СИНТЕЗ МАХ ФАЗ В ГИДРИДНОМ ЦИКЛЕ НА ОСНОВЕ ТІ-АІ-С ИЗ СМЕСЕЙ КАРБОГИДРИДОВ ТИТАНА И ПОРОШКОВ АЛЮМИНИЯ

<u>Г. Н. Мурадян,</u> С. К. Долуханян, А. Г. Алексанян, О. П. Тер-Галстян, Н. Л. Мнацаканян, К. В. Асатрян, С. С. Марданян, А. А. Ованнисян

Институт Химической Физики им. А.Б. Налбандяна НАН РА, Армения, 0014, Ереван, ул. П. Севака, 5/2
E-mail: garnik18390@bk.ru

Одним из наиболее широко изученных и перспективных представителей семейства МАХ фаз на основе титана являются гексагональные Ti₂AlC и Ti₃AlC₂. Существующие методы синтеза Ti₃AlC₂ не могут быть легко применены для массового их производства. Требуется создать современные технологии, обеспечивающие высокие качество и производительность, экономичность, экологическую чистоту и легкую масштабируемость. В настоящих исследованиях метод Гидридного цикла (ГЦ) был использован для синтеза МАХ фазы состава -Ti₂AlC и Ti₃AlC₂. Метод ГЦ синтеза тугоплавких сплавов и интерметаллидов разработан в 2007 г. в нашей Лаборатории высокотемпературного синтеза и технологии неорганических соединений ИХФ НАН РА. Этот высокоэффективный метод имеет существенные преимущества перед традиционными. Сущность метода заключается в использовании в качестве исходных материалов - гидридов переходных металлов. Предварительно методом СВС были синтезированы карбогидриды титана $TiC_{0.45}H_{1.07 \div 1.17}$ с $\Gamma\Pi Y$ структурой и $TiC_{0.5}H_{0.22 \div 0.73}$ с $\Gamma \coprod K$ структурой и ТіС_{0.67}Н_{0.31-0.39} с ГЦК структурой. Благодаря присутствию водорода, они легко диспергируются до субмикронных размеров, включая нано масштабные размеры кристаллитов: 20÷250 нм. Изучались реакции:

1) $TiC_{0.45 \div 0.5}H_{0.22 \div 1.17} + 0.5Al \rightarrow Ti_2AlC + H_2\uparrow.$ 2) $TiC_{0.67}H_{0.31 \div 0.39} + 0.33Al \rightarrow Ti_3AlC_2 + H_2\uparrow.$

В задачу работы входило установление влияние температур и времени нагрева на фазовый состав и структуру МАХ фазы Ti_2AlC . Для аттестации образцов использовался следующий набор методов анализа: химический, дифференциально-термический, рентгенофазовый. Микроструктуру образцов исследовали на сканирующем электронном микроскопе SEM Prisma E. В результате исследований в ГЦ были синтезированы: однофазная MAX-фаза Ti_2AlC с параметрами элементарной ячейки a=3.0553; c=13.6459; c/a=4.466; P63/mmc и Ti_3AlC_2 с параметрами элементарной ячейки a=3.0552; c=18.7396 (90%), c/a=6.132, содержащая фазу TiC_x (ГЦК) a=4.328;(10%). Наибольшая доля MAX-фазы Ti_3AlC_2 (90%) была достигнута при нагреве реакционной шихты до 1000C в течении $1300^{\circ}C$ в течении 1 часа.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке PA в рамках научных проектов E-9, 20DP-1D03 and 21AG-2F059.

- 1. Barsoum M. W., El-Raghy T., Am. Sci. 2001, 89, 334.
- 2. Pazniak A., Bazhin P., Shchetinin I., Kolesnikov E., Prokopets A., Shplis N., Stolin A., Kuznetsov D., *Ceram. Int.* 2019, **45**, 2020.

СД4. ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ФАРМАЦИИ КАК ПУТЬ ПОВЫШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПАЦИЕНТА К ЛЕЧЕНИЮ

К. Р. Петросян

Асино Фарма, Швейцарская конфедерация, Армения, 0014, Ереван, ул. Адонца 6/1 E-mail: <u>kristina.petrosyan@acino.swiss</u>

Проблема приверженности лечению-одна из наиболее значимых для современных медицины и общества. Согласно данным ВОЗ 33% пациентов не выполняют предписания врача и не следуют его рекомендациям. В докладе рассматриваются основные аспекты проблемы приверженности терапии: современный взгляд на вопросы терминологии по данной проблеме, классификация различных факторов, влияющих на приверженность, методы диагностики приверженности, представлен обзор способов улучшения приверженности, предлагаемых фармацевтической промышленностью для использования в клинической практике. Сложность связанных приверженностью лечению, может c многофакторностью данной проблемы: по данным ВОЗ определено >250 факторов, в той или иной степени влияющих на соблюдение больными врачебных рекомендаций. Причины низкой приверженности могут быть обусловлены факторами, которые не связаны с приемом препаратов. К последним относятся:недостаточная осведомленность пациента о серьезности заболевания и его последствиях, неэффективное взаимодействие врача и пациента, личностные и психологические особенности пациентов. Низкая приверженность может быть обусловлена также факторами, связанными также с приемом препаратов. К последним относятся: большое количество препаратов, принимаемых в сутки, побочные эффекты препарата, высокая стоимость лечения, прием несколько раз в день, неудобные схемы лечения, отсроченное наступление эффекта препарата. Инновационным способом преодоления проблемы полипрагмазии и низкой приверженности пациентов к терапии является концепция полипилл .Национальный центр кардиоваскулярных исследований Испании (CNIC) и испанская фармацевтическая компания Ferrer совместно создали проект Trinomia® - первый полипилл для предотвращения сердечнососудистых заболеваний. Основная цель - предотвратить сердечно-сосудистые события у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Благодаря уникальной технологии в препарате Триномия удалось соединить рамиприл, аторвастатини ацетилсалициловую кислоту в виде таблеток, помещенных в капсулу. Технология полипилл позволяет преодолеть такую сложную проблему, как физико-химическая несовместимость и взаимодействие препаратов, способствуя их правильному высвобождению и сохранению биоэквивалентности каждого активного агента. Улучшение приверженности пациентов к терапии трансформируется в уменьшение частоты сердечно-сосудистых событий. Ожидается, что использование многокомпонентного препарата Триномия позволит эффективно решить задачу уменьшения уровня смертности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

- 1. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Eur. Heart J. 2013, 34, 2940.
- 2. Ho P. M., Bryson C. L., Rumsfeld J. S. Curculation 2009, 119, 3028.
- 3. Improving physician adherence to clinical practice guidelines. Barriers and strategies for change. New England Healthcare Institute 2008; 55 pp.
- 4. Ірѕоѕ, "Путь пациента с артериальной гипертонией и стабильной стенокардией", октябрь 2019 февраль 2020
- 5. Gonzalez-Juanatey J. R. et al., Rev. Esp. Cardiol. 2021, 74, 1, 51.

СД6. АЛКИЛИРОВАНИЕ ПИРАЗОЛОВ В СИСТЕМЕ NMO/H₂O, А ТАКЖЕ МОДИФИКАЦИЯ ИСХОДНЫХ ПИРАЗОЛОВ С ХИТОЗАНОМ И ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОТИВООЖОГОВОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛУЧЕННЫХ ХИТОЗАНОВЫХ ПЛЕНОК

А. Г. Асратян

НТЦ ОФХ НАН РА, Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян 26 E-mail: ani hasratyan@mail.ru

Показано, что алкилирование пиразолов можно успешно проводить в системе NMO/H_2O в присутствии гидроксида натрия, а также проведено сравнение результатов алкилирования с результатами, полученными по методу $M\Phi K$ в присутствии различных катализаторов межфазного переноса.

Преимуществом системы NMO/H_2O в сравнении с методом $M\Phi K$ является многократное (3-4 раза) использование фазы NMO/H_2O после выделения продуктов реакции. Экспериментально найдено, что алкилирование пиразолов успешно можно проводить в 40-50% водном растворе NMO.

С целью увеличения доли хитозана в его солях была изучена кватернизации хитозана с 1-(2-карбоксиэтил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоновой кислотой.

$$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \text{OOC} \\ \text{N} \\ \text{OH} \\ \text{OH} \\ \end{array}$$

Было показано, что синтезированная соль проявляет значительную противоожоговую активность по термическим ожогам II степени по сравнению с хитозаном.

- 1. Асратян А. Г., Алексанян А. Г., Хачатрян А. Н., Закарян Г. Б., Айоцян С. С., Данагулян Г. Г., Аттарян О. С. *XГС*, 2018, **54**, 7, 751.
- 2. Асратян А. Г., Алексанян А. Г., Данагулян Г. Г., Аттарян О. С. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*, 2022, **65**, 1, 6.
- 3. Rstakyan V. I., Hakobyan A. E., Attaryan H. S., Hasratyan A. H. Russ. J. Gen. Chem., 2015, 85, 2668.

СД7. ПРПС-1 ЯВЛЯЕТСЯ ЭВОЛЮЦИОННО КОНСЕРВАТИВНЫМ ФЕРМЕНТОМ МЕТАБОЛИЗМА ПУРИНОВ И ПИРИМИДИНОВ

О. В. Грабский¹, <u>К. Э. Даниелян</u>², С. В. Гиносян¹, А. Т. Манукян², Н. А. Оганян², С. Г. Чаилян², С. Г. Тирацуян¹

¹Российско-Армянский университет, Армения, 0051, Ереван, О. Эмина 123 ²Институт биохимии им. Г. Буниатяна НАН РА, Ереван, Армения E-mail: kristine_danielyan@biochem.sci.am, susanna.tiratsuyan@rau.am

Фосфорибозилпирофосфатсинтаза-1 (ФРПС-1; PRPS-1; EC 2.7.6.1.) катализирует связывание фосфатной группы с рибозо-5-фосфатом, образуя 5-фосфорибозил-1-пирофосфат, который необходим для синтеза пуринов и пиримидинов, пиридиновых нуклеотидов, кофакторов - НАД и НАДФ, аминокислот гистидина и триптофана.

Мы проверили эволюционный сравнительный анализ аминокислотных последовательностей ФРПС-1. С этой целью мы использовали BLAST (Altschul, Gish et al. 1990), UNIPROT (Consortium 2017), была рассмотрена последовательность Uniprot ID: P60891. Затем мы выбрали приведенные последовательности для дальнейшего анализа:

- 1. Р60892 Рибозофосфатпирофосфокиназа 1 (Rattus norvegicus);
- 2. Q5RFJ7 Рибозофосфатпирофосфокиназа 1 (Pongo abelii);
- 3. Q9D7G0 Рибозофосфатпирофосфокиназа 1 (Mus musculus);
- 4. Р60891 Рибозофосфатпирофосфокиназа 1 (Homo sapiens);
- 5. Q2HJ58 Рибозофосфатпирофосфокиназа 1 (Bos taurus);
- 6. Q4R4U3 Рибозофосфатпирофосфокиназа 1 (Macaca fascicularis);
- 7. Р09330 Рибозофосфатпирофосфокиназа 2 (Rattus norvegicus).

Исследовалось также взаимодействие АМФ и аденозина с ФРПС-1. Стимулирующие эффекторы ФРПС-1 были включены в состав альбуминовых носителей лекарств, как потенциальные пролекарства для лечения экспериментального инсульта. Было также выяснено, что для всех представленных организмов последовательность ФРПС-1 является эволюционно-консервативной, что указывает на неоспоримую функциональную важность рассмотренного белка.

Работа была проведена в рамках исследовательского гранта ANSEF (molbio-2521), исследовательского гранта Комитета по науке: № 10-2/И-4 (С. Тирацуян), а также благодаря исследовательскому гранту ANSEF (biochem-2367, К.Э. Даниелян), исследовательскому гранту 21Т-1Ф174 Комитет науки (руководитель: К. Даниелян).

- 1. Altschul S. F., Gish W., Miller W., Myers E. W, Lipman D. J. J. of Mol. Biol. 1990, 215, 3, 403.
- 2. Consortium T. U. Nucl. Acids Res. 2017, 45, D1, D158.

СД8. ОДНОРЕАКТОРНЫЙ СИНТЕЗ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Ш. Ш. Дашян, А. С. Арутюнян

НТЦ ОФХ НАН РА, Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян 26 E-mail: shdashyan@gmail.com

Интерес к химии и биологическим свойствам конденсированных пиридинов, в частности: пирано[3,4-c]пиридинов, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов, пиридо[2,3-d]пиримидинов, неуклонно растет, так как среди последних выявлены вещества с высокой биологической активностью [1, 2]. С целью расширения синтетических возможностей данного направления исследований в настоящей работе разработаны однореакторные методы получения замещенных пирано[3,4-c]пиридинов, и на их основе синтезированы производные новых гетероциклических систем: пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-d]пиримидин и пиридо[2,1-b][1,3,4]тиадиазин.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке PA в рамках научных проектов №20TTSG-1D011.

- 1. Paronikyan E. G., Petrou A., Fesatidou M., Geronikaki A., Dashyan Sh. Sh., Mamyan S. S., Paronikyan R. G., Nazaryan I. M., Hakopyan H. H. *Med. Chem. Commun.*, 2019, **10**, 1399.
- 2. Dashyan Sh. Sh., Babaev E. V., Paronikyan E. G., Ayvazyan A. G., Paronikyan R. G., Hunanyan L. S. *Molecules*, 2022, **27**, 11, 3380.

СД9. СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ α-АМИНОНИТРИЛОВ

Г. К. Арутюнян, М. В. Алексанян, С. П. Гаспарян

HTЦ ОФХ НАН РА, Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян 26 E-mail: goharhar06@gmail.com

 α -Аминонитрилы являются интересными и важными промежуточными соединениями для синтеза различных азотсодержащих гетероциклов. Для синтеза производных фенилглицина — α -аминонитрилов $\mathbf{1}$, с заместителями в разных положениях фенильной и у аминной групп, ряд бензальдегидов нами введен во взаимодействие с ароматическими аминами в системе NaCN/AcOH (реакцией Штреккера) [1].

 $R, R^1, R^2 = H, Hal, Alk, AlkO$

Ранее нами был разработан эффективный метод синтеза β - и γ -лактамов на основе реакций ацилирования α -аминонитрилов хлорангидридами монохлоруксусной или 3-хлорпропионовой кислот и последующей внутримолекулярной циклизацией в условиях межфазного катализа. Были синтезированы 1,2-диарил-5-оксопирролидин-2-карбонитрилы **2** [2, 3] и 1,2-диарил-4-оксоазетидин-2-карбонитрилы **3** [4].

При ацилировании α -аминонитрилов **1** хлорангидридами арилуксусных кислот и последующей внутримолекулярной циклизацией в присутствии КОН, нами осуществлен синтез 4-амино-1,3,5-триарил-1H-пиррол-2(5H)-онов **4** [5].

- 1. Mai Kh., Patil Gh. Tetrahedron Lett. 1984, 25, 41, 4583.
- 2. Гаспарян С. П., Алексанян М. В., Арутюнян Г. К., Оганесян В. Е., Мартиросян В. В., Пароникян Р. В., Степанян Г. М., Мартиросян А. О. *Хим. фарм. ж.* 2012, **46**, 6, 6.
- 3. Martirosyan A. H., Gasparyan S. P., Alexanyan M. V., Harutyunyan G. K., Panosyan H. A., Schinazi R. F. *Med. Chem. Res.* 2017, **26**, 1, 101.
- 4. Гаспарян С. П. Хим. ж. Армении 2014, 67, 1, 111.
- 5. Aleksanyan M. V., Harutyunyan G. K., Gasparyan S. P., Stepanyan H. M., Muradyan R. E. *Chem. J. Armenia* 2019, **72**, 4, 523.

СД10. ИССЛЕДОВАНИЕ ТАУТОМЕРНОЙ ПРИРОДЫ 3(5)-МЕТИЛПИРАЗОЛОВ

<u>Р. М. Акопян,</u> А. Г. Алексанян, О. С. Аттарян, А. Г. Шахатуни, А. А. Шахатуни

HTЦ ОФХ НАН, PA, 0014, Ереван, пр. Азатутян 26 E-mail: robahakob@gmail.com

Принято считать, что таутомеры 3(5)-замещенных производных пиразола не могут быть выделены в виде индивидуальных соединений, за исключением некоторых случаев [1]. Используя тот факт, что N-замещение подавляет таутомеризацию, были синтезированы и выделены индивидуальные изомеры N-пропаноатов 3(5)-пиразола, которые при дальнейших модификациях сохраняли 3- или 5- метильную конфигурацию. Однако, при удалении группы, присоединенной к атому азота, как и ожидалось, оба индивидуальных изомера вновь обретают свои таутомерные свойства и становятся одной и той же смесью таутомеров. Тщательный контроль с помощью ЯМР-спектроскопии наглядно демонстрирует потерю, а затем восстановление таутомерных свойств производных 3(5)-пиразола в ходе ряда химических превращений, направленных на возможное выделение двух таутомеров. Неспособность их выделить еще раз доказывает, что динамическое равновесие таутомеров в растворе является неотъемлемым свойством 3(5)-метилпиразола [2].

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке PA в рамках научного проекта 20TTWS-1D049.

- 1. Secrieru A., O'Neill P. M., Cristiano M. L. S., Molecules, 2020, 25, 1.
- 2. Aleksanyan A.G., Hakobyan R. M., Shahkhatuni A. G., Shahkhatuni A. A., Attaryan H. S., *J. Heterocycl. Chem.*, 2022, in press

СД11. ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ГАЛОГЕНОЦИКЛИЗАЦИИ 4-АЛЛИЛ-5-ЗАМЕЩЕННЫХ-2,4-ДИГИДРО-3*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНОВ

А. С. Галстян, С. В. Григорян, Т. А. Еганян, Т. В. Кочикян

Ереванский Государственный Университет, Армения, 0025, Ереван, Алек Манукян 1 E-mail: <u>a_galstyan@ysu.am</u>

Химия гетероциклических соединений является одним из важнейших разделов органической химии, где особое место занимает химия азолов. В ряду азолов своими полезными свойствами выделяются 1,2,4- и 1,2,3-триазолы обладающие широким спектром биологического действия [1-3].

С целю расширения ассортимента гетерилзамешенных триазолов нами изучен процесс галогеноциклизации 4-аллил-5-замещенных-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тионов. Было выявлено, что ход реакции зависит от исходного галогена и условий проведения реакции.

Структура полученных галогенидов установлено как химическими превращеньями, так и физико-химическими: ЯМР 1 Н и 13 С, PCA, методами.

На основе синтезированных галогенидов осуществлен синтез новых 1,2,3-триазолов [4].

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке PA и ANSEF в рамках научных проектов chemorg-5288.

- 1. Chawala A., Kaur P., IRJP, 2013, 4, 1, 49.
- 2. Кочикян Т. В., Галстян А. С., Самвелян М. А., Франгян В. Р., *Хим. ж. Арм.* 2016, **69**, 171.
- 3. Кочикян Т. В., Самвелян М. А., Арутюнян В. С., Аветисян А. А., Тамазян Р. А., Айвазян А. Г., *ЖОрХ*, 2010, **46**, 560.
- 4. Galstyan A. S., Grigoryan S. V., Samvelyan M. A., Frangyan V. R., Yeganyan T. H., Ayvazyan A. G., Ghochikyan T. V.. *ChemistrySelect*, 2022, **7**, 19, e202201283.

СД12. ИЗОТОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ДЕЙТЕРИЯ В СПЕКТРАХ ЯМР АЦЕТИЛЕНА

А. А. Шахатуни, А. Г. Шахатуни, А. С. Арутюнян

¹НТЦ ОФХ НАН, РА, 0014, Ереван, пр. Азатутян 26 E-mail: astriksh@gmail.com

Ацетилен является одной из простейших органических молекул, имеющих важное значение в химии и широко используется в органическом синтезе, при этом часто используется изотопнообогащенный ацетилен. С другой стороны, ацетилен является очень привлекательной молекулой для расчетов *ab initio*, включая расчеты параметров ЯМР с дальнейшим сравнением их с экспериментальными данными.

Изотопное замещение оказывает существенное влияние на молекулярные свойства, а возникающие изотопные эффекты на параметры ЯМР являются эффективным инструментом для изучения структурных особенностей органических молекул и химических реакций [1-2].

Изотопные эффекты дейтерия являются наиболее удобными из-за относительной легкости включения дейтерия в молекулу и из-за большого изменения массы при замещении $^{1}\text{H}/^{2}\text{H}$.

С помощью спектроскопии ЯМР 1 Н и 13 С мы изучили различные изотопомеры частично дейтерированного ацетилена, собрав полную и точную информацию об изотопных эффектах, а также эффектах растворителя на и константы спин-спинового взаимодействия.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке PA в рамках научного проекта 20TTWS-1D049.

- 1. Hansen P. E., Prog. NMR Spectrosc., 1988, 20, 207:
- 2. Dziembowska T., Hansen P.E., Rozwadowski Z., Prog. NMR Spectrosc., 2004, 20, 207:
- 3. Luzikov Y.N., Sergeyev N.M., J. Magn. Reson., 1984, 60, 177.

СД13. СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ ЦИКЛОБУТАНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИДЕНТИФИКАЦИЯ СРОДСТВА СВЯЗЫВАНИЯ К GABAA

А. Б. Багдасарян¹, В. А. Саргсян², Л. С. Унанян¹, <u>А. М. Григорян^{1,2}</u>, А. Р. Микаелян²

¹Российско-Армянский университет, Армения, 0051, Ереван, О. Эмина 123 ²Национальный политехнический университет Армении, Армения, 0009, Ереван, Теряна 105 E-mail: anna.grigoryan@rau.am

Напряженные карбоциклические молекулы в последние десятилетия проявили себя как очень полезные синтетические инструменты. В этом классе соединений циклобутан производные, безусловно, представляют собой наиболее изученные и универсальные органические молекулы. Катализируемые переходными металлами реакции радикального присоединения с переносом атома (ATRA) и последовательные реакции радикальной циклизации (ATRC) могут быть мощным инструментом для конструирования малых и средних карбоциклов [1,2]. Более того, функционализированные продукты реакции ATRA являются доступным и эффективным сырьем для дальнейших превращений в производные циклобутанкарбоновой кислоты. Установлено, что стереоизомерный состав циклобутановых производных зависит от природы функциональных групп в исходных α-дихлоралкеновых кислотах и они имеют свойство вовлекаться в координационную сферу иона переходного металла [2]. Для анализа стыковки мы приступили к изучению поз с высоким рангом после минимизации энергии, чтобы получить дальнейшее представление [3]. Характеристики связывания (ΔG , K_c) индивидуальных стереоизомерных соединений синтезированных рацемических производных циклобутана 1,3-дихлор-2,2-диметил-4 (трихлорметил) циклобутанкарбоновая кислота (ЦБ кислота), 1,3-дихлор-2, 2-диметил-4-(трихлорметил)циклобутилпиперидин-1-илметанон (ЦБ -пиперидинамид), 1-фенилпроп-2-ин-1ил(1S*,3S*,4S*)-1,3-дихлор-2, 2-диметил-4-(трихлорметил)циклобутан-1-карбоксилат 3-феноксибензил(1S*,3S*,4S*)-1,3-дихлор-2,2-диметил-4(трихлорметил)-(Циклобутин), циклобутан-1-карбоксилат (ЦБ-феноксибензиловый эфир) ((1S*,3S*,4S*)-1,3-дихлор-2,2диметил-4-(трихлорметил)циклобутил)(пиперидин-1-ил)метанон, были вычислено. Благодаря предварительному анализу молекулярного докинга было показано, что все исследованные соединения имеют разные типы взаимодействия с ГАМК, сайты связывания и пространственное расположение лигандов также различны. ЦБ -пиперидинамид, циклобутин, ЦБфеноксибензиловый эфир взаимодействуют c внутриклеточным доменом (ICD). Взаимодействие осуществляется за счет гидрофобных взаимодействий. Существует также образование водородной связи с Ala248 и Ala252. Места взаимодействия были интересными в случае СВ-пиперидинамида и циклобутина и СВ-феноксибензилового эфира, все указанные соединения связывались с каналом полости рецептора ГАМК.

- 1. Mikaelyan A. R. Rus. J. of Org. Chem. 2010, 46, 11, 1662.
- 2. Mikaelyan A. R., Grigoryan A., Asatryan N. Book of Abstracts, 94, Russia, MedChem 2015
- 3. Trott, O., Olson A. J. J. of comp. chem. 2010, 31, 2, 455.

СД14. ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МЕТОД ОЦЕНКИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ДЕПРЕССОРНОГО БАРОРЕФЛЕКСА ПРИ ОКСФОРДСКОМ ТЕСТИРОВАНИИ

М. Э. Ширинян

НТЦ ОФХ НАН, PA, 0014, Ереван, пр. Азатутян 26 E-mail: mshirinian@physiol.sci.am

Оценка чувствительности артериального барорецепторного рефлекса (ЧБР) входит в число необходимых задач по доклиническому изучению антигипертензивной активности фармакологических веществ. Общепризнанным стандартом определения ЧБР является фармакологический метод Смитта, или Оксфордский тест, при котором вазоактивным веществом индуцируют резкое повышение артериального давления (АД), вызывающее рефлекторные изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС), и определяют ЧБР как коэффициент регрессии зависимости ЧСС от АД. Одним из ограничений Оксфордского теста является количественная оценка только рефлекторных изменений ЧСС как показателя вагусной реакции в ответ на повышение АД. Целью работы явилось определение чувствительности депрессорного барорефлекса (ЧБР) на фоне вегетотропного средства, нивелирующего вагусную брадикардию в ответ на введение вазоконстриктора при Оксфордском тесте.

Для этого разработан прогностический метод оценки ЧБР по величине гипетензивной реакции на максимуме рефлекторной брадикардии, возникающей в ответ на введение вазоконстриктора. С помощью регрессионного анализа была определена зависимость величины повышения АД (ДАД) на максимуме брадикардии от величины ЧБР, которая определялась стандартным методом. Предлагается в полученное уравнение регрессии подставлять величину ААД, которая регистрируется на 10 секунде при Оксфордском тестировании ЧБР на фоне требуемого препарата, и вычислять ЧБР. Метод разработан на основе экспериментальных данных, полученных на 9 сериях (1 контрольная и 7 опытных групп, общей выборкой n=52) наркотизированных (нембутал, 40 мг/кг, в/б) белых беспородных крыс. В качестве вазоконстриктора был выбран фенилэфрин (Φ Э) в дозе 15 мкг/кг (в/в), из вегетотропных средств использовались (в/в) пропранолол (0,5 и 2 мг/кг) и разработанные в ИТОХ им. А.Л.Мнджояна НТЦОФХ HAH PA ганглиоблокатор ганглерон (3 $M\Gamma/K\Gamma$). периферический адреноблокатор(АБ) бедитин (3 и 15 мг/кг) и неселективный β-АБ с ВСА фобуфол (0,2 и 15 $M\Gamma/K\Gamma$).

При введении ФЭ наблюдались выраженный гипертензивный ответ и рефлекторная брадикардия у всех групп животных, за исключением группы под действием фобуфола в дозе 0,5 мг/кг, у которой в ответ на введение ФЭ отсутствовало рефлекторное изменение (снижение) ЧСС, что сделало невозможным определение ЧБР стандартным способом. Для определения ЧБР на фоне фобуфола 0,5 мг/кг был применен разработанный прогностический метод оценки ЧБР при потере или искажении данных о рефлекторных изменениях ЧСС при Оксфордском тесте, который показал снижение ЧБР с -2,1 уд.мин/мм.рт.ст. (контрольная группа) до -1,04 уд/мин/мм.рт.ст., что находится в пределах «рабочей» области барорефлекса. Прогностический метод оценки ЧБР по гипертензивному ответу на вазоконстриктор является дополнением к Оксфордскому тесту и позволяет обойти одно из его ограничений — определение ЧБР по количественной оценке только рефлекторных изменений ЧСС. Согласно разработанному методу, при Оксфордском тесте ΔАД на 10" и величина ЧБР имеют высокую корреляцию: чем меньше ЧБР, тем больше ΔАД на 10".

МД1. СИНТЕЗ, IN VITRO И IN SILICO ИССЛЕДОВАНИЯ n-БЕНЗОИЛ-α,β-ДЕГИДРОТИРОЗИНСОДЕРЖАЩИХ ДИПЕПТИДОВ

В. О. Топузян², А. А. Оганесян², А. Т. Макичян^{1,2}, Л. С. Унанян^{1,2}

¹Российско-Армянский университет, Армения, 0051, Ереван, О. Эмина 123 ²НТЦ ОФХ НАН РА, Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян 26 E-mail: ani.makichyan@rau.am

 α,β -Дегидропептиды представляют большой интерес как синтоны для синтеза гетероциклов. Согласно литературным данным α,β -дегидропептиды являются ингибиторами пептид-пролил изомеразы [1], проявляют болеутоляющий [2], противовоспалительный [2], антибактериальный [2] и др. эффекты. Синтез целевых пептидов осуществлен азлактонным методом. При этом применялись О-бензоил замещенные ненасыщенные 4-(гидроксиарилиден)-5(4H)-оксазолоны **1-4**, реакция которых с метиловыми эфирами аминокислот приводит к образованию О-бензоил защищенным дипептидам, содержащих остаток α,β -дегидротирозина **5-16**. Из последних О-бензоильную группу удаляли двумя эквивалентами N^1,N^1 -диметилпропан-1,3-диамином (DMPDA) в ацетонитриле при комнатной температуре в течение 24 ч.

Исследованы антирадикальные и антихолинэстеразные свойства соединений 5-28. Измерения проводились спектрофотометрическим методом [3,4]. Результаты свидетельствуют, что дипептиды с О-защитой 5-16 по антирадикальным свойствам (ингиб. ДФПГ 3-14%) α,β-дегидротирозилпептидам 17-28 (ингиб. ДФПГ 49-88%). антихолинэстеразных исследований как по отношению к ацетилхолинэстеразе (АХЭ), так и бутирилхолинэстеразе (БуХЭ) свидетельствуют, что из О-бензоил пептидов (5-16) высокую антихолинэстразную активность ПО отношению К обоим ферментам глицинсодержащие пептиды (11 – ингиб. АХЭ 83%, 8 –ингиб. БуХЭ 77%). В ряду α,βдегидротирозинсодержащих дипептидов 17-28 по антихолиэстеразным свойствам выделяются

$$\begin{array}{c} R \\ \hline \\ OBz \\ OBz \\ \hline \\ OBz \\ \hline \\ N \\ O \\ \hline \\ O \\ \\ N \\ \hline \\ O \\ \\ O \\ \\ N \\ \hline \\ O \\ \\ N \\ \hline \\ O \\ \\ N \\ \hline \\ O \\ \\ N \\ \\ \hline \\ O \\ \\ N \\ \hline \\ O \\ \\ N \\ \\ \hline \\ O \\ \\ N \\ \\ O \\ \\ MeCN \\ \\ \hline \\ O \\ \\ N \\ \\ \\ O \\ \\ N \\ \\ \\ O \\ \\ N \\ \\ O \\ \\ N \\ \\ O \\ \\ N \\ \\ O \\ \\ O \\ \\ N \\ \\ O \\ \\ O$$

 $\begin{array}{l} \text{4-OBz, R = H, (1, 5-7), 3-OMe (2, 8-10), 3-OEt (3, 11-13); 2-OBz, R = 5-Br (4, 14-16); 4-OH, R = H (17-19), 3-OMe (20-22), 3-OEt (23-25); 2-OH, R = 5-Br (26-28); X = Gly (5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26), \beta-Ala (6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27), D,L-Val (7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28). } \end{array}$

валинсодержащие дипептиды (7 –ингиб. АХЭ 84%, 28 – ингиб. БуХЭ 85%).

По результатам молекулярного докинга выявлено, что все исследуемые соединения связываются с активными центрами АХЭ и БуХЭ. Для обоих ферментов отмечены как электростатические, так и гидрофобные типы связей с аминокислотными остатками формирующие активный центр мишеней, также наблюдаются единичные водородные связи.

- 1. Patent US2013/044747 Lu K.W. P., Boxer M. B., Davis M. I., Pragani R., et al.
- 2. Haseena banu B., Prasad K.V.S.R.G., Bharathi K. Eur. J. Med. Chem. 2014, 78, 72.
- 3. Zhu Q. Y., Hackman R. M., Ensunsa J. L. J. Agric. Food Chem. 2002, **50**, 6929.
- 4. Ellman G., Courtney K., Andres V. Jr, Feather-Stone R. Biochem. Pharm. 1961, 7, 88.

МД2. *IN SILICO* ОЦЕНКА НЕЙРОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ РЯДА НОВЫХ ТРИАЗОЛОПИРИДИНОВ

<u>А. А. Хачатрян¹</u>, Дашян Ш. Ш.², Л. С. Унанян^{1,2}, А. С. Арутюнян², Е. Г. Пароникян²

¹Российско-Армянский университет, Армения, 0051, Ереван, О. Эмина 123 ²НТЦ ОФХ НАН РА, Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян 26 E-mail: khachatryan.angelina@student.rau.am

Известно, что одним из важнейших этапов поиска и дизайна лекарственных соединений является первичная оценка биоактивности [1]. Общеизвестно, что многие соединения на основе фармакофора пиридинов проявляют также нейротропные свойства и могут потенциальными лекарственными соединениями [2]. В данной работе были исследованы 21 соединения триазолопиридинового ряда для определения нейротропной активности в качестве терапевтического эффекта. Полученные нами результаты первичной оценки соответствия «подобию лекарства» свидетельствуют, что все соединения с точки зрения физико-химических значений соответствуют принятым стандартам по «правилу пяти» Липинского. Результаты прогноза токсичностей для 21 соединений свидетельствуют, что все они проявляют отрицательные значения, что является хорошим индикатором при оценке ADMET параметров. На основе платформы PASS online [3] была проведена процедура предсказания возможных активностей исследуемой выборки. 49% исследуемых соединений, входящие в группу А проявляютю противосудорожные свойства. 23,81% могут стать Энхансерами экспрессии HMGCS2. Эффект Ингибиторов захвата нейротрансмитеров наблюдается у 19% соединений от общей выборки. Для более детального анализа и выявления соединений лидеров был проведен молекулярный докинг соединений, входящие в Группу А с рецептором GABAa. Известно, что данный белок является одним из ключевых мишеней, рассматриваемый в процессах патогенеза нейротрансмисии. Полученные результаты свидетельствуют, что из 9 соединений, проявляющие противосудорожную активность, с мишенью связываются лишь 4. У соединений PDH-40, PDH-33 наблюдается тот же тип и место связывания. Оба имеют гидрофобный тип связывания в тренсмембранном домене (ТМD) Цепи Д, что характерно для ингибиторов типа Дисфлуран. РВН-41, РВН-50 связываются с сайтом 1 (бензамидовый сайт связывания) в не клеточном домене цепи Б, подобно классическим ингибитором типа бензамидина. Таким образом, было выявлено, что 4 соединения, показывающие противосудорожную активность, связываются с рецептором GABAa, проявляя ингибирующее действие, у которых структурное сходство составляет более 96% и по показателям структура- активность имеют близкие значения.

Работа выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке PA в рамках научного проекта № 21Т-1D231.

- 1. Moroy G. et al. Drug Discov. Today. 2012, 17, 44.
- 2. Paronikyan E., et al. Med. Chem. Commun., 2019, 10, 1399.
- 3. Filimonov D. et al. Chem. of Heter. Comp. 2014, 50, 3, 444.

МДЗ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОАКТИВНОСТЕЙ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ КОНЛЕНСИРОВАННЫХ ПИРИЛИНОВ *IN SILICO*

<u>Д. Дж. Авакян¹</u>, Э. П. Сафарян², Л. С. Унанян^{1,2}, А. С. Арутюнян²

¹Российско-Армянский (университет, Армения, 0051, Ереван, О. Эмина 123 ²НТЦ ОФХ НАН РА, Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян 26 E-mail: avaki.di@mail.ru

На сегодняшний день поиск, синтез и перепрофилирование биоактивных соединений на с классическими методами исследований интенсивно используются компьютерного дизайна лекарств [1]. Биоинформатические методы дают возможность прогнозировать не только биоактивность на ряду с множеством характеристик химического соединения, но и помогают химикам синтетикам провести направленный дизайн биоактивных соединений разных классов [2]. В данной работе представлены результаты прогноза биоактивности ряда новых синтезированных пиридинов. Полученные нами результаты свидетельствуют, что 7 из 10 соединений имеют одинаковую активность в качестве антиишемических агентов, с вероятностью свыше 53% и выше. Соединения 3, 4, 10 проявляют другие активности. Кроме определения топ активности был проведен прогноз на основе PASS online [3] на противогрибковой, антивирусной и антибактериальной активности. Нами были рассчитаны значения ADMET параметров и определены коэффициенты биодоступности. На основе «структура-активность» и «структура-свойство» был проведен сравнительный анализ результатов. Структурное сходства на основе молекулярных отпечатков пальцев у исследуемых соединений высокая, около 99 %. Высокое значение сходства наблюдается также с точки зрения циклических молекулярных отпечатков пальцев, значение вариации которых в пределах нормы отклонения. Нами была построена трехмерная карта химического пространства исследуемой выборки на основе значений «структура-свойство» и критерий «подобие лекарства». Несмотря на высокое значение структурного сходства, распределение соединений в пространстве разное. Наблюдается один большой кластер, куда входят соединения 3-7, у которых наблюдаются близкие значения структуры и свойства. Эти данные являются чрезвычайно важными для химиков синтетиков, которые работают в сфере направленного дизайна. Таким образом, большинство исследуемых нами пиридинов, в основном, соответствуют всем параметрам подобия лекарства и могут стать антиишемическими агентами. В качестве соединения лидера может выступать 6 т.к. 5 и 7 имеют умеренную токсичность, при этом их можно рассматривать в качестве кандидатов для модификации с учетом уменьшения токсичности. Соединения 3 и 4 требуют более глубокого исследования т.к. близки по значениям соединению лидеру.

Работа выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке PA в рамках научного проекта № 20TTSG-1D011.

- 1. Sabe V. T., Ntombela T., Jhamba L. A., et al. Eur. J. of Med. Chem. 2021, 224, 113705.
- 2. Mouchlis V. D., Afantitis A., Serra, A. et al. Int. J. of Mol. Sciences. 2021, 22, 1676.
- 3. Filimonov D. A., Lagunin A. A., Gloriozova T. A. et al. Chem. of Het. Comp. 2014, 50, 444.

МД4. IN SILICO ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПИРАНО[3,4-с] ПИРИДИНОВ И ПИРАНО[4',3':4,5]ПИРИДО[2,3-d]ПИРИМИДИНОВ

В. С. Камарян¹, Ш. Ш. Дашян², А. С. Айвазян², Л. С. Унанян^{1,2}

 1 Российско-Армянский университет, Армения, 0051, Ереван, О. Эмина 123 2 НТЦ ОФХ НАН РА, Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян 26

E-mail: yghamaryan@gmail.com

Компьютерное конструирование лекарственных соединений часто сопровождается использованием знаний об активном центре белка-мишени [1]. С другой стороны, если мишень неизвестна, то применяется методика прогнозирования потенциальных мишеней на основе структурно-функциональных особенностях комплесообразования экспериментально выявленных взаимодействий [2]. Используя коэффициент подобия, рассчитывается значения сходства химических структур и определяются потенциальные мишени [3]. В нашей работе приведены результаты поиска мишеней и определения противоопухолевой активности ряда конденсированных пирано[3,4-с]пиридинов и пирано[4',3':4,5]пиридо[2,3-d]пиримидинов. На первом этапе поиска мишеней с использованием платформы http://www.swisstargetprediction.ch/ для каждого соединения из 3068 мишеней и 5.8×10^5 знаний о взаимодействиях были выбраны топ 100 мишеней. Оценка мишеней входящие в патогенез опухолеобразования проводилось на основе https://idrblab.org/ttd/ (TTD). Функциональное и физическое ассоциирование мишеней тестировалось на основе https://string-db.org/. В результате отбора количество мишеней составило 58 для 6 исследуемых соединений. Полученные результаты ТТD свидетельствуют, что из 58 мишеней 28 имеют вышеупомянутую сопряженность, со средним коэффициентом 0,93 при значении сопряженности (P-value) 1,81. На основе кластеризации данных и сравнительного анализа с использованием метаболических карт www.KEGG.org из 28 белков были выбраны 14 ключевых, входящие в патогенез опухолеобразования. По результатм отбора был построен граф смежности связи «соединение – мишень – заболевание». Наши результаты свидетельствуют, что максимальное количество белков мишеней приходится DSH-129A с 10 мишенями, а минимальное количество мишеней имеет соединение DSH-128A (2 мишени). Одним из ключевых белков является EGF со значением степени сопряжения 7. Минимальное значение имеют белки HDAC3; PRKCG; SYK.

Таким образом было выявлено, что исследуемые соединения могут проявлять противоопухолевое действие на уровне модулирующего эффекта при взаимодействии с отобранными мишенями, вовлеченными в патогенез определенных типов онкологических заболеваний. in silico эксперименты по определению типов и механизмов взаимодействия исследуемых соединений с выявленными мишенями продолжаются.

Работа выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке PA в рамках научного проекта № 20TTWS-1D032.

- 1. Engel T., Gasteiger, J. Chemoinformatics: basic concepts and methods. John Wiley & Sons, 2018
- 2. Koutsoukas A., et al. Journal of proteomics, 2011, 74, 12, 2554.
- 3. Rao V. S., Srinivas K. J of bioinform & sequence analysis, 2011, 3, 5, 89.

МД5. ВНЕДРЕНИЕ ЭЛЕКТРОННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ (E-HEALTH) В РЕСПУБЛИКЕ АРМЕНИЯ

Р. А. Шатворян

Российско-Армянский университет, Армения, 0051, Ереван, О. Эмина 123 E-mail: robertshatvoryan@gmail.com

В настоящее время как развитые, так и развивающиеся страны отдают приоритет цифровым системам здравоохранения. Электронное здравоохранение еще не в значительной степени внедрено в Республике Армения, но все еще имеет недостатки и оставляет возможности для совершенствования. Настоящее исследование направлено на получение качественного мнения экспертов о системе электронного здравоохранения в Армении и выявление основных препятствий на пути ее внедрения посредством качественной оценки среди основных заинтересованных сторон. Автор провел и проанализировал 5 глубинных интервью с экспертами Национального института здравоохранения, Научного фармацевтических сетей и национального оператора электронного здравоохранения. Были собраны данные о факторах, формирующих мнение экспертов об электронном здравоохранении и препятствиях для его внедрения в Армении, и проведен тематический анализ. Основными препятствиями, отмеченными экспертами, стали правовые нормы в сфере стандартизации и цифровизации, а также низкий уровень владения компьютером среди врачей общей практики. системы электронного здравоохранения жизненно важна функционирующей, регулируемой и прозрачной системы здравоохранения, и для ее функционирования необходимо улучшить законодательную базу. Распространение последовательных и хорошо структурированных образовательных руководств для медицинских работников, а также организация обучения существенно облегчат переход к системе электронного здравоохранения.

МД6. СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПИРИДИНИЕВЫХ СОЛЕЙ

<u>Т. М. Карапетян</u>, Э. П. Сафарян, Ш. Ш. Дашян, А.А. Шахатуни, А. С. Арутюнян

HTЦ ОФХ НАН РА, Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян 26 E-mail: tigranuhi.k89@mail.ru

Пиридины и их конденсированные аналоги представляют интерес как с химической, так и с биологической точек зрения, что обуславливает необходимость дальнейших исследований производных пирано[3,4-с]пиридина и 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина. В большинстве случаев пирано[3,4-с]пиридины выделенные из растений, проявляли различные виды биологических эффектов, включая гипотензивное, противосудорожное, противовоспалительное и антимикробное действие. Производные 5,6,7,8-тетрагидроизохинолина полученные синтетическим путем, также характеризуются широким спектром биологической активности [1,2].

Осуществлены реакции кватернизаци: образование солей четвертичного пиридина - путем перехода к пиридиниевым солям взаимодействием тионов с диалкилсульфатом и пиридинов с тозил гидроксиамином [3].

Синтезированные соединения были подвергнуты биологическим исследованиям. Проведено компьютерное молекулярное моделирование и *in silico* определение биологической активности синтезированных веществ. Изучение антибактериальной активности синтезированных соединений показало, что часть из них проявляет довольно высокую активность.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке PA в рамках научных проектов №20TTSG-1D011.

- 1. Sowmiah S., Esperança J. M. S. S., Rebelo L. P. N., C. A. M. Afonso Org. Chem. Front. 2018, 5, 453.
- 2. Wang Y., Bao Y, Tang M., Ye Z., Yuan Z., Zhu G. Chem. Commun. 2022, 58, 3847.
- 3. Dashyan Sh., Shahkhatuni A. A., Harutyunyan A. S. J. of Het. Chem. 2022, 59, 5, 859.

МД7. КИНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОМ ЯМР-СПЕКТРОСКОПИИ ДЕЙТЕРООБМЕНА В 7-МЕТИЛ-5-ЭТОКСИКАРБОНИЛПИРАЗОЛО[1,5-а]ПИРИМИДИНАХ

В. К. Гарибян 1 , Г. А. Паносян 2 , Г. Г. Данагулян 1,2

¹Российско-Армянский (Славянский) университет, Армения, 0051, Ереван, О.Эмина 123 ²НТЦ ОФХ НАН РА, Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян 26 E-mail: vache.gharibyan@mail.ru

Ранее нами были изучены реакции замещения атомов водорода на атомы дейтерия в синтезированных азолопиримидинах, а также в соответствующих йодметилатах и йодэтилатах. Показана региоселективность протекания таких превращений. Были изучены также некоторые превращения, в том числе и дейтерообмен метилзамещенных 6-этоксикарбонилазоло[1,5-a]пиримидинов.

В продолжение отмеченного выше мы исследовали методом ЯМР-спектроскопии изотопный обмен протонов в 2-замещенных 7-метил-5-этоксикарбонилпиразоло[1,5-a]пиримидинах (**1** и **2**). Показано, что в растворе CD₃ONа в дейтерированном метаноле (CD₃OD) наряду с дейтерообменом протонов метильной группы в положении 7, протекает также переэтерификация, приводящая к дейтерированному по сложноэфирной группе соединению.

Спектрально, при разных температурах (+20 °C и -10 °C) изучена кинетика процесса, как в CD₃OD, так и в дейтерированной щелочи. Показано, что переэтерификация при комнатной температуре протекает уже в растворе дейтерометанола, тогда как дейтерообмен 7-метильной группы идет лишь при добавлении в раствор алкоголята (CD₃ONa).

1. $R = CH_3$. 2. $R = C_6H_5$.

Исследование выполнено при финансовой поддержке ГКН РА и РФФИ/РНФ (проект 20RF-138/20-53-05010 Arm a/), а также в рамках субсидии МОН РФ научной деятельности РАУ.

МД8. РЕАКЦИИ 5,7-ДИАЛКИЛ-2-*n*-АМИНОФЕНИЛ-1,3-ДИАЗААДАМАНТАНОВ С АЛЬДЕГИДАМИ И АНГИДРИДАМИ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

М. В. Галстян, К. А. Геворкян, А. Д. Арутюнян, С Л. Кочаров

НТЦ ОФХ НАН РА, Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян 26 E-mail: galstyan.mariam91@mail.ru

С целью продолжения поиска новых биологически активных веществ среди производных 1,3-диазаадамантанов синтезированы 5,7-диалкил-2-*n*-аминофенил-1,3-диазаадамантаны, которые в дальнейшем переведены в азометины (основания Шиффа) **5-9** [1] и введены во взаимодействие с ангидридами дикарбоновых кислот с образованием продуктов **10-19** (Схема). Синтезированые целевые соединения **5-19** планируются исследовать на предмет антибактериальной акивности.

$$R^{1} = \text{succinimide } 17, \\ 3-\text{NO}_2-\text{phthalimide } 18, \\ 4-\text{NO}_2-\text{phthalimide } 19 \\ R = R^{1} = Me, \\ R^{3} = 2-\text{carboxyethyl } 10, \\ 2-\text{carboxy-}2-\text{pheoPh-propyl } 12, \\ 3-\text{carboxy-}2-\text{Ph-propyl } 13, \\ 3-\text{carboxy-propyl } 14, \\ R^{1} = Alk \\ R^{2} = p-\text{Cl-Ph } 5, \\ 5-\text{NO}_2-\text{phuryl } 6, \\ 7-\text{OH-5-quinolyl } 7, \\ 7-\text{OCH}_3-2-\text{Cl-3-quinolyl } 8, \\ 7-\text{OCH}_3-2-\text{morpholyl-3-quinolyl } 9$$

Схема 1

1. Арутюнян А. Д., Геворкян К. А., Галстян М. В., Кочаров, С. Л. *Хим. ж. Арм.* 2021, **74,** 1-2, 101.

МД9. СИНТЕЗ НОВЫХ ПИРИМИДИНОВ РЕАКЦИЕЙ ФЕНИЛАМИДИНА С ЭТОКСИМЕТИЛИЛЕНПРОИЗВОДНЫМИ ЛИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

<u>Я. А. Карибян¹,</u> В. К. Гарибян¹, Г. Г. Данагулян^{1,2}

¹Российско-Армянский университет, Армения, 0051, Ереван, О. Эмина 123 ²НТЦ ОФХ НАН РА, Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян 26 E-mail: yan.gharibyan@gmail.com

Ранее, взаимодействием аминоазолов с этоксиметиледенпроизводными дикарбонильных соединений, нами были синтезированы конденсированные азоло[1,5-а] пиримидины. Была исследована их биологическая активность, в частности, противосудорожная и противовирусная.

Взаимодействием эквимольных количеств фениламидина (1) с этоксиметилиденацетоуксусным эфиром (2), этоксиметилиденацетилацетоном (3), а также этоксиметилиденциануксусным эфиром (4) были получены с высокими выходами, соответственно, 5-замещенные-2-фенил-6-метил(амино)пиримидины (5–7), строение которых доказано спектральными методами (ЯМР ¹Н и ¹³С).

$$C_{2}H_{5}OCH$$
 $C_{2}H_{5}OCH$
 $C_{2}H_{5}OCH$
 $C_{2}H_{5}O$
 $C_{3}H_{5}O$
 $C_{2}H_{5}O$
 $C_{3}H_{5}O$
 $C_{4}H_{5}O$
 $C_{5}H_{5}O$
 $C_{5}H_{$

Показано, что из трех возможных альтернативных вариантов циклизации, в каждом из исследованных примеров, реализуется вариант конденсации с участием этоксиметилиденового фрагмента, что приводит к пиримидинам со свободным от заместителей положением 4.

Исследование выполнено при финансовой поддержке ГКН РА и РФФИ/РНФ (проект 20RF-138/20-53-05010~Arm~a/).

МД10. СИНТЕЗ АРИЛАМИНОПРОИЗВОДНЫХ 6Н-ИНДОЛО[2,3-b]ХИНОКСАЛИНА

А. С. Сумбатян, А. А. Арутюнян

HTЦ ОФХ НАН РА, Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян 26 E-mail: tihana10@mail.ru

Замещенные 2-индоло[2,3-b]хиноксалин-6-иламины, имеющие структурное сходство с известными биологически активными тетрациклическими азотсодержащими гетероциклами, такими как алкалоид эллиптицин, препарат B220 и др., привлекают внимание исследователей благодаря проявляемой ими высокой цитотоксической, противовирусной, MDR-модулирующей и другими видами активности [1]. Имея планарное строение, рассматриваемый класс соединений служит перспективной основой для дизайна новых ДНК-интеркалирующих препаратов, которые за счет ингибирования топоизомеразы II, проявляют мощное противоопухолевое действие. С учетом имеющихся работ по синтезу и биологической активности аминопроизводных индоло[2,3-b]хиноксалина 1 [2], взаимодействием 6-(2-бромэтил)-6*H*-индоло[2,3-b]хиноксалина 2 с ароматическими аминами в условиях кипячения в ДМФА синтезированы целевые амины Заее, по схеме:

$$\frac{(CH_2)_2Br_2 / K_2CO_3}{DMF / 100°C / 12h} = \frac{2xRNH_2}{DMF / 100°C} = \frac{2xRNH_2}{DMF / 100°C} = \frac{1}{N} = \frac{1}{$$

Взаимодействие 6*H*-индоло[2,3-b]хиноксалина **1** с 1,2-дибромэтаном в среде K₂CO₃ / ДМФА протекает только при 100°C в течение 12 ч, в отличие от описанных в литературе условий (комнатная температура, 2 ч) [2] и приводит к образованию 6-(2-бромэтил)-6*H*-индоло[2,3-b]хиноксалина **2.** Последний введен во взаимодействие с двухкратным количеством ароматических аминов кипячением в ДМФА с образованием аминопроизводных **3а-е.** Взаимодействием исходного соединения **1** с 2-бромэтилпроизводным **2** в вышеописанных условиях получено бис-производное **4**. Строение синтезированных соединений подтверждено методом спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и ИК-спектроскопии.

- 1. Gu Z., Li Y., Ma S., Li S., Zhou G., Ding S., Zhang J., Wang S., Zhou C. *RSC Advances*, 2017, **7**, 66, 41869.
- **2.** Shibinskaya M. O., Lyakhov S. A., Mazepa A. V., Andronati S. A., Turov A.V., Nadezhda M., Zholobak N. M., Spivak N. Ya. *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, **45**, 1237.

МД11. КАТАЛИЗИРУЕМОЕ МЕТАЛЛИЧЕСКОЙ МЕДЬЮ S-АРИЛИРОВАНИЕ 1.2.4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНОВ БЕЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛИГАНДА

А. В. Петросян, А. С. Галстян, М. К. Закарян, С. Л. Харатян, Т. В. Кочикян

Ереванский Государственный Университет, Армения, 0025, Ереван, Алек Манукян 1 E-mail: artyom.petrosyan@ysumail.am

Образование S-ариловых связей является ключевым этапом в синтезе многих молекул, представляющих биологический, фармацевтический и материальный интерес. Такие реакции не являются, как правило, требуют жестких условий. S-арил-1,2,4-триазол-3-тиолы преимущественно встречаются в соединениях с противовирусными, противовоспалительными, антибактериальными и противоопухолевыми свойствами.

С учетом вышеизложенного была оптимизирована реакция кросс-сочетания 1,2,4-триазол-3-тиолов и арилгалогенидов.

В качестве модельной реакции была выбрана реакция сочетания 5-изобутил-4-пропил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола с йодбензолом. Медь использовалась в качестве катализатора из-за ее доступности и практичности в таких реакциях [1]. Были разработаны оптимальные условия проведения реакции, в том числе оптимальное основание и растворитель. Выбранные условия обеспечивали отличный выход (90%) реакции. Далее было исследовано влияние заместителя и его положения в ароматическом кольце на ход реакции, что показано на схеме.

 $R = Alkyl, Aryl, NO_2, Hal, CO_2H, CO_2Me,$

Исследовано влияние некоторых параметров [2] каталитической меди, таких как размер частиц и площадь кластеров, а также способ получения такой меди.

- 1. Tan, B. Y.-H., & Teo, Y.-C. Tetrahedron 2016, 72, 42, 6646.
- 2. Mahmoudi, H. A., Abovyan, L. S., Aydinyan, S. V., & Kharatyan, S. L. (2019). *International Journal of Self-Propagating High-Temperature Synthesis*, 2019, **28**, 4, 233.

МД12. СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АРИЛМЕТИЛИДЕНЦИАНУКСУСНОГО ЭФИРА С АРИЛАМИДОЭФИРАМИ МАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ

<u>К. А. Авагян,</u> А. А. Саргсян, А. Х. Хачатрян, А. Э. Бадасян, А. Г. Манукян, М. С. Саргсян

НТЦ ОФХ НАН РА, Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян 26 E-mail: avagyan9248@gmail.com

Известно, что реакция Михаэля занимает особое место в синтезе карбо- и азациклических соединений [1-3]. Ранее нами было показано, что при взаимодействии арилметилиденциануксусного эфира 1 с ариламидами ацетоуксусной кислоты 2 без катализатора, при комнатной температуре образуются этил 5-ацетил-1,4-диарил-2-имино-6-оксопиперидин-3-карбоксилаты 5 с выходами 72-85% [4].

Исходя из вышесказанного, нами исследовано взаимодействие арилметилиденциануксусного эфира **1** с ариламидоэфирами малоновой кислоты **3**. Показано, что в результате взаимодействия без катализатора, при комнатной температуре, образующийся аддукт **6** подвергается только внутримолекулярной азациклизации с образованием диэтил-6-амино-1,4-диарил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбо–ксилатов **8** с выходами 26-54%.

- 1. Дяченко В. Д., Ткачев Р. П. ЖОрХ, 2006, **42**, 2, 167.
- 2. Дяченко В. Д., Ткачев В. П., Горобец Н. Ю. ЖОрХ, 2011, 47, 10, 1512.
- 3. Manera C., Malfitano A. M., Parkkari T., Lucchesi V., Carpi S., Fogli S., Bertini S., Laezza C., Ligresti A., Saccomanni G., Savinainen J. R., Ciaglia E., Pisanti S., Gazzerro P., Di Marzo V., Nieri P., Macchia M., Bifulco M. *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, **97**, 10.
- 4. Саргсян А. А., Айоцян С. С., Хачатрян А. Х., Бадасян А. Э., Авагян К. А., Паносян Г. А., Конькова С. Г., Саргсян М.С. *Хим. ж. Армении*, 2019, **72**, 3, 362.

МД13. СИНТЕЗ, ХАРАКТЕРИСТИКА И ИЗУЧЕНИЕ КАТАЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ХИРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ МЕДИ (II) И НИКЕЛЯ (II) В РЕАКЦИИ С-АЛКИЛИРОВАНИЯ

<u>А. С. Товмасян¹</u>, М. В. Айрапетян², Г. Н. Хачатрян², Э. А. Хачатрян², А. Ф. Мкртчян^{1,2}, А. С. Сагян^{1,2}

¹Научно-производственный центр "Армбиотехнология" НАН РА, ул Гюрджян 14, Ереван, Армения, 0056

²Ереванский Государственный Университет, Армения, 0025, Ереван, Алек Манукян 1 E-mail: anna.tovmasyan1996@gmail.com

Были синтезированы моноядерные металлические (Cu^{II} , Ni^{II} , саленовые комплексы на основе 1,2-циклогександиамина и замещенных салициловых альдегидов (cx.1), а также в качестве аминокислотных субстратов основания Шиффа бензальдегида и его орто- и пара- хлор-замещенных производных и изопропилого эфира D,L-аланина.

M = Cu, Ni

Полученные хиральные комплексы в качестве катализаторов были исследованы в реакции C_{α} -алкилирования аминокислотных субстратов. В результате был разработан эффективный метод каталического асимметриченого синтеза небелковой аминокислоты α -метилфенилаланина (*ee* до 90% и *конверсия* до 99%) (*cx.*2)

$$X = H, 4-C1, 2-C1$$

Br
Catalyst
Base/solvent

 $X = H, 4-C1, 2-C1$
 $X = H, 4-C1, 55$
 $X = H, 4-C1, 5$

CXEMA 2

Исследование выполнено при финансовой поддержке комитета по науке PA в рамках научного проекта 21AG-1D013.

МД14. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ВИННОЙ КИСЛОТЫ И ИХ АНТИМИКРОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОТИВ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫХ ПАТОГЕНОВ

<u>Б. Г. Бабаян</u>^{1,2}, А. Р. Микаелян ¹, М. А. Мелкумян², А. М. Григорян^{1,3}, Л. С. Унанян³, Н. Л. Асатрян¹, Т. М. Согомонян², С. С. Аветисян⁴

¹Национальный политехнический университет Армении, Армения, 0009, Ереван, Теряна 105 ²НПЦ «Армбиотехнология» НАН РА, ³Российско-Армянский Университет (РАУ) ⁴Ереванский Государственный Медицинский Университет им. Гераци E-mail: bbg.15.04@mail.ru

Антимикробные свойства винной кислоты (ВК), и тартратов хорошо известны и применяются в пищевой промышленности (Е334-Е337, Е354) [1]. С ростом числа резистентных патогенов, повсеместное увеличение объемов используемых антибиотиков привело к развитию проблемы мультирезистентности, которая еще более обострилась после пандемии 2020 года. В связи с этим, актуальность разработки новых классов антимикробных соединений весьма высока [2]. И особо перспективна целевая дериватизация природных антимикробных соединений с усилением их свойств. В данной работе представлены новые производные L-ВК — фенилимид, бензилимид и циклогексилимид, их антимикробная активность и биодеградируемость (рис.1).

Рис. Принципиальная схема синтеза имидов ВК

Объектом исследования служили 250 штаммов бактерии 15 видов из ЦДМ НПЦ «Армбиотехнология» НАН РА, по сравнению с 13 широко применимыми антибиотиками. Биодеградируемость изучалась методом замены источника углерода в культивационной среде [3]. *In silico* исследования проводились методом молекулярного докинга. Циклогексил- и бензилимиды показали in vitro бактерицидное действие против: условных патогенов P. aeruginosa, S. maltophilia, K. pneumonia, S. enteritidis, фитопатогенов: P. syringae, Xanthomonas, и др. патогенов. Фенилимил проявил бактериостатическую активность. Минимальные ингибирующие концентрации циклогексил- и бензил- имидов – ниже, чем у фенилимида и варьируют для различных штаммов (6,6-50мкг/мл). *In silico* исследования показали связывание имидов ВК по специфическим сайтам белков-мишеней, в основном, водородными и гидрофобными взаимодействиями. Выявлена биодеградируемость комплексных солей этих соединений непатогенными бактериями почвы P. taetrolens, P. chlororaphis. Рекомендовано дальнейшее изучение данных соединений, как перспективных антимикробных агентов.

- 1. Younes M., Aquilina G., Castle L., et al. EFSA J., 2020, 18, 3, e06030.
- 2. Knight G. M., Glover R. E., McQuaid C. F., et al. eLife. 2021, 10, e64139.
- 3. Babayan B. G., Mikaelyan A. R., et al. Test Engineering & Management, 2020, 83, 8516.

МД15. ВЛИЯНИЕ ГИДРОФИЛИЗИРУЮЩИХ ДОБАВОК НА ДЕСОРБЦИЮ ДИКЛОФЕНАКА И ФУРАЗОЛИДОНА ИЗ КОМПОЗИТОВ НА СИЛИКОНОВОЙ ОСНОВЕ

М. Л. Атабекян

НТЦ ОФХ НАН РА, Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян 26 E-mail: mariatabekyan84@gmail.com

В настоящее время в медицине широко используются системы трансдермальной доставки лекарств (ТДДС, пластыри) [1-3]. В данной работе мы сообщаем о разработке лекарство - содержащих силиконовых эластомерных пленок, гидрофолизированных различными гликолями (полиэтиленгликоль ПЭГ200, глицерин). В качестве лекарств выбраны фуразолидон (Фрз) и натриевая соль диклофенака (Дкф).

Изучено влияния этих лекарств, а также типа гидрофилизирующего компонента на продолжительность пленкообразования (сшивка-отверждение), кинетику высвобождения лекарств в экспериментах *in vitro* и набухание образцов в 0.9% растворе NaCl.

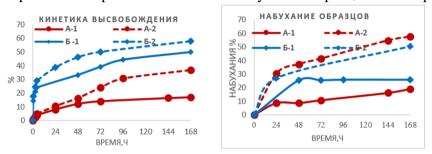


Рис. Кинетика высвобождения лекарств и набухания пленок: А-1 (Фрз.-глицерин), А-2 (Фрз- ПЭГ200), Б-1(Дкф-глицерин), Б-2(Дкф-ПЭГ200)

Выявлено, что выбором гидрофилизирующего компонента для каждого лекарства возможно сформировать пленку с определенной морфологией, которая обеспечивает контролируемое высвобождение лекарства.

- 1. Wang M., Marepally S. K., Vemula P. K., Xu C. Nanoscience in Dermatology 2016, 57.
- 2. Yu Y. Q., Yang X., Wu X.-F., Fan Y.-B. Front. Bioeng. Biotechnol. 2021, 9, 646554.
- 3. N'Da D. D. Molecules. 2014, 19, 12, 20780.

МД16. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ СТРУКТУРА-АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОИНДОЛА

О. А. Унанян^{1,2}, А. Г. Жамгарян¹, Э. О. Чухаджян²

¹Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци ²НТЦ ОФХ НАН РА, Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян 26 E-mail: pharm.hunanyan@mail.ru

Настоящее время с целью лечения нейропатической боли в качестве вероятной мишени для создания новых анальгетиков перспективным направлением является проектирование препаратов, действующих на никотиновые ацетилхолиновые рецепторы.

С целью докинга была использована трехмерная структура молекулы белка α5-холинорецептора, полученная из базы данных белков (RCSB protein databank pdb code 2XYT). Мишень была оптимизирована добавлением атомов водорода, удалением молекул воды и оптимизированием внутренних лигандов, присутствующих в рентгеноструктуре. Атомы расположенных в активном центре аминокислотных остатков были оценены с точностью до расстояния в 10,0 ангстрем. Согласно функции Chem PLP, связанная с минимальной энергией конформация, в любом случае выбрана в качестве варианта для связывания. Наилучшие кластерные положения и максимальные единицы были сохранены и визуально изучены при помощи программы визуализации - Рушо1. Предположения относительно подобных лекарственным препаратам свойств исследуемых соединений были осуществлены с применением веб-сайта Marvinsketch 17,13,0 (2017) Swiss ADME [1].

Докинг-исследования с компьютерным моделированием показали связи, образованные исследуемыми молекулами, с активным центром холинорецептора. Эти связи являются следствием взаимодействия ароматических колец и алкильных групп с аминокислотами гидрофобного кармана активного центра, а также водородные связи. Морфолиновое производное изоиндола - GH-10 проявляет более выраженное антиноцицептивное действие, по сравнению с GH-3 и GH-9, что обусловлено удлинением алкильных цепей и развитием дополнительного взаимодействия с мишенью. Расчет подобных лекарственным препаратам свойств указанных соединений подтверждает соответствие всех исследуемых соединений пяти правилам Липинского, причем результаты, полученные in situ, дают возможность предугадать проникновение указанных соединений через гематоэнцефалический барьер.

Данные, полученные в результате исследования, еще раз подтверждают, что производные изоиндола в результате последующих исследований могут явиться многообещающим источником новых перспективных молекул для лечения нейропатической боли.

1. Garrett M. Morris, Marguerita Lim-Wilby, Pub Med, PMID: 18446297

МД17. СИНТЕЗ И НЕЙРОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДАНТОИНОВ АМИНОКИСЛОТ

Р. Г. Пароникян, А. А. Арутюнян, А. С. Григорян, <u>И. М. Бархударянц</u>, Л. М. Аршакян

НТЦ ОФХ НАН РА, Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян 26 E-mail: <u>iren85@rambler.ru</u>

По данным ВОЗ сейчас в мире около пятидесяти миллионов человек страдают эпилепсией. В последнее время при терапии противоэпилептическими препаратами, в основном ІІ поколения, намечается тенденция оптимизации лечения, направленная на использование антиконвульсантов с расширенными комбинированными свойствами [1].

Синтезированы 6 новыегидантоины аминокислот - DL-β-фенил-α-аланина, DL-триптофана, дилантина и литиевые производные указанных аминокислот. После синтеза изучены противосудорожные, анксиолитические, седативные, антидепрессивные, активирующие, антиМАО свойства указанных соединений. Противосудорожный спектр действия соединений тестам: коразоловые судороги, максимальный исследовали ПО электрошок тиосемокарбазидные судороги [2] на мышах обоего пола массой 18-24г. Психотропные свойства соединений изучали на мышах и крысах по тестам: «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», «принудительное плавание», а также влияние на активность моноаминоксидазы (МАО). Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что изученные гидантоины аминокислот и их литиевые соли проявляют выраженную противосудорожную активность, особенно по коразоловому антагонизму, одновременно высокий психотропный эффект: транквилизирующие, антидепрессивные, антиманиакальные свойства. По некоторым своим биологическим свойствам они превосходят используемые в настоящее время в клинике препараты, а также структурный аналог дилантин и антиманиакальный препарат хлорид лития, и могут найти применение в качестве противоэпилептических средств с психотропными свойствами.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке PA в рамках научного проекта N 21T-3C101.

- 1. Robert M. A., Hirschfeld M. D. Guideline Watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder, 2nd Edition, in American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders 2004. Copyright ©2011 American p.82.
- 2. Vogel H. G., Vogel W. H. Psychotropic and neurotropic activity. In: Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays, ed. H. E.Vogel, Springer. Berlinand N.Y. 2008, pp.569-874.

Список докладчиков

Авагян К. А.	47	Карибян Я. А.	44
Авакян Д. Дж.	38	Киракосян А. В.	23
Акопян Р. М.	31	Макичян А. Т.	36
Анаников В. П.	17	Мнацаканян Р. А.	16
Арутюнян А. А.	19	Мурадян Г. Н.	25
Арутюнян Г. К.	30	Ненайденко В. Г.	20
Асратян А. Г.	27	Петросян А. В.	46
Атабекян М. Л.	50	Петросян К. Р.	26
Бабаян Б. Г.	49	Полынский М. В.	24
Бархударянц И. М.	52	Сумбатян А. С.	45
Вацадзе С. 3.	21	Терентьев А. О.	13
Галстян А. С.	32	Товмасян А. С.	48
Галстян М. В.	43	Топузян В. О.	22
Гарибян В. К.	42	Третьяков Е. В.	15
Григорян А. М.	34	Унанян Л. С.	18
Данагулян Г. Г.	15	Унанян О. А.	51
Даниелян К. Э.	28	Хачатрян А. А	37
Дашян Ш. Ш.	29	Шатворян Р. А.	40
Камарян В. С.	39	Шахатуни А. А.	33
Карапетян Т. М.	41	Ширинян М. Э.	35