

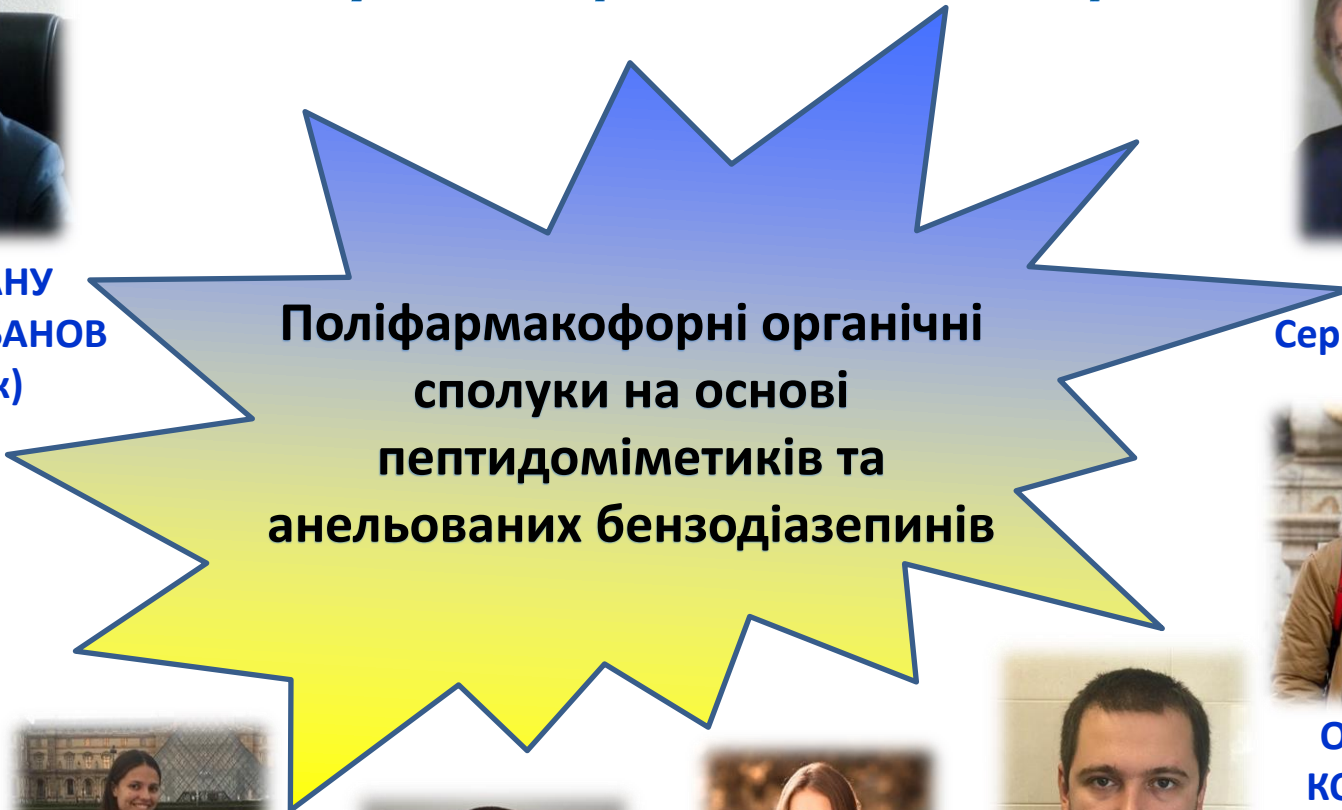
Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України



Чл-кор. НАНУ
Валентин ЧЕБАНОВ
(керівник)



Проф.
Сергій ДЕСЕНКО



К.х.н.
Яна САХНО



Олександр
КОЛОМІЄЦЬ



Марина
МАЗУР



К.х.н.
Володимир
ТКАЧЕНКО



Юлія
ШЛЯПКІНА



К.фарм.н.
Олексій
ЛЯПУНОВ

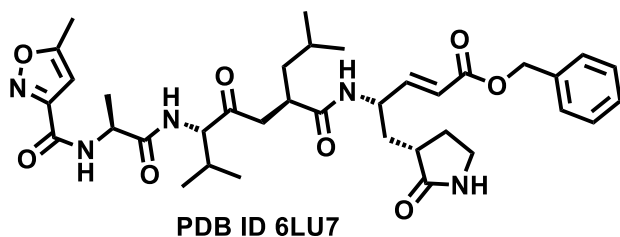
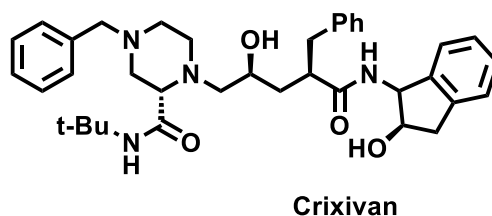
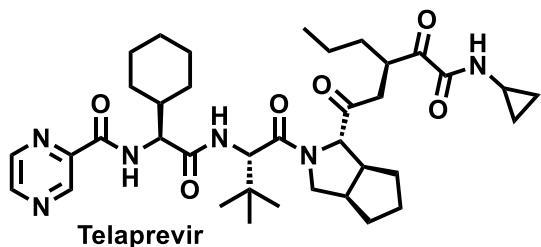


Олександр РАДЧЕНКО
(школяр)



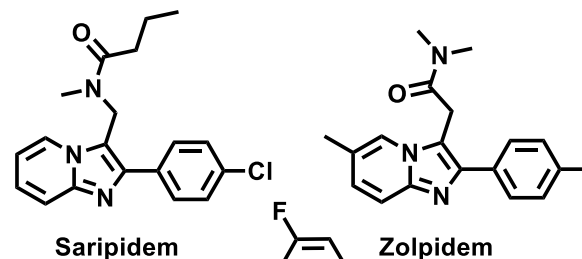
ЧОМУ САМЕ ТАКІ ТИПИ СПОЛУК?

Сполуки з пептидними фрагментами

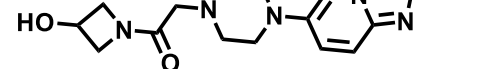


Chem. 2020. Vol. 6, 1283–1295

Похідні імідазопіридину

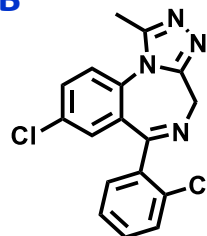
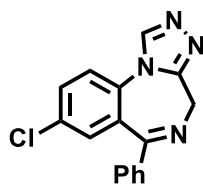
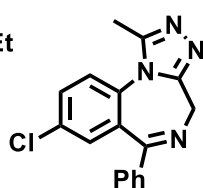
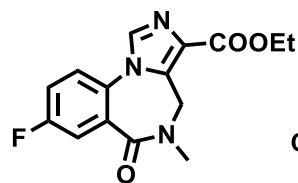


GLPG-1690
(2013, Galapagos NV)



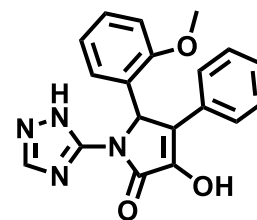
Eur. J. Org. Chem., 2019, 7007–7049.

Похідні бензодіазепінів



- Nielsen S. (2015) Benzodiazepines. In: *Non-medical and illicit use of psychoactive drugs. Current Topics in Behavioral Neurosciences*, vol 34. Springer
- Bioorganic Chemistry, 2020, 97, 103668

Піролони (протівірусна активність, власні дослідження)



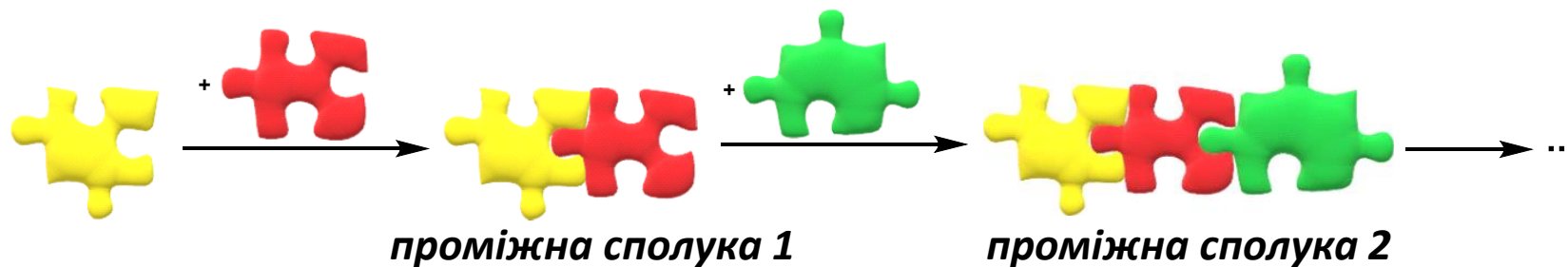
EC₅₀ = 0.57 μ M
CC₅₀ > 100 μ M
EC₅₀ (Amantadine) = 13,5 μ M

Eur. J. Org. Chem., 2015, 4481–4492

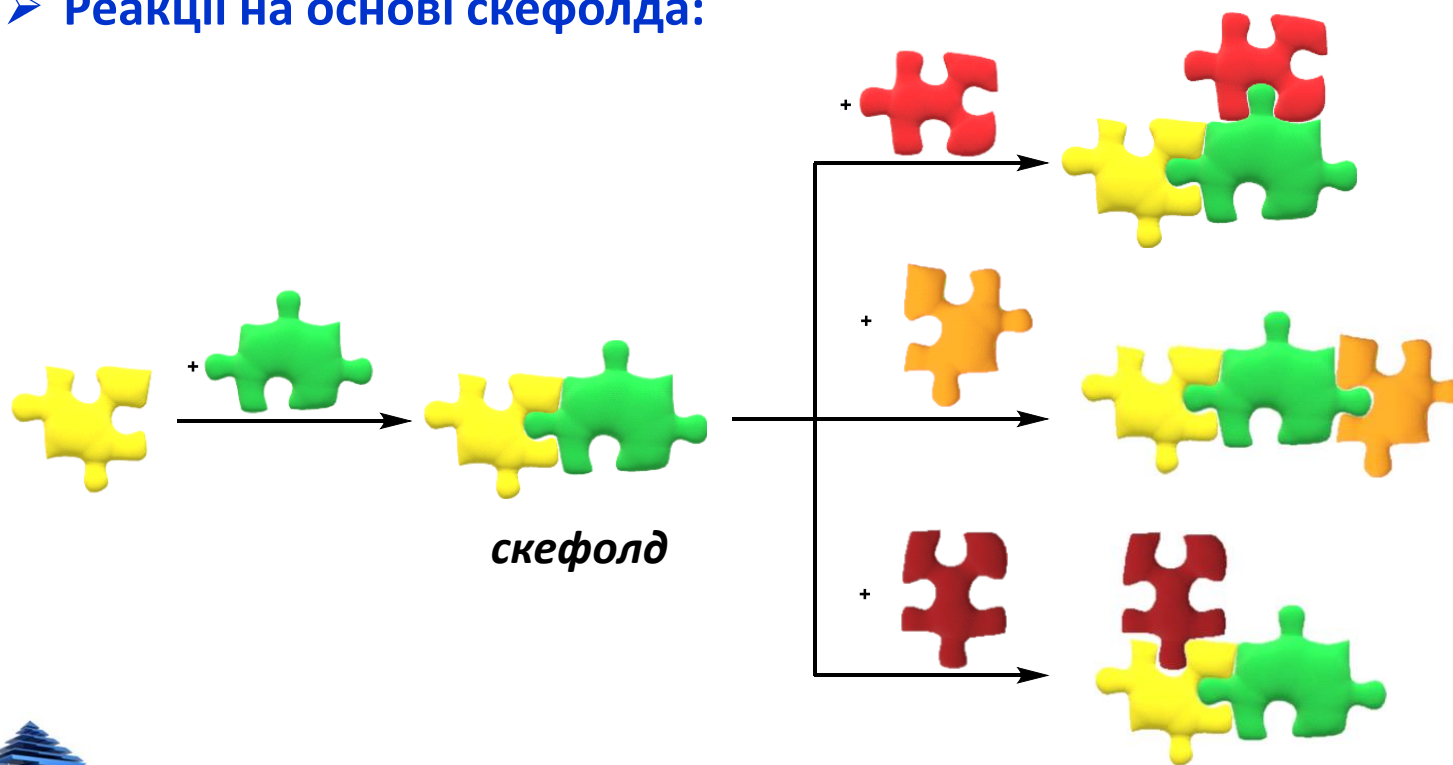


ФОРМУВАННЯ СТРУКТУРНО СКЛАДНИХ МОЛЕКУЛ

➤ Послідовні (лінійні) реакції:

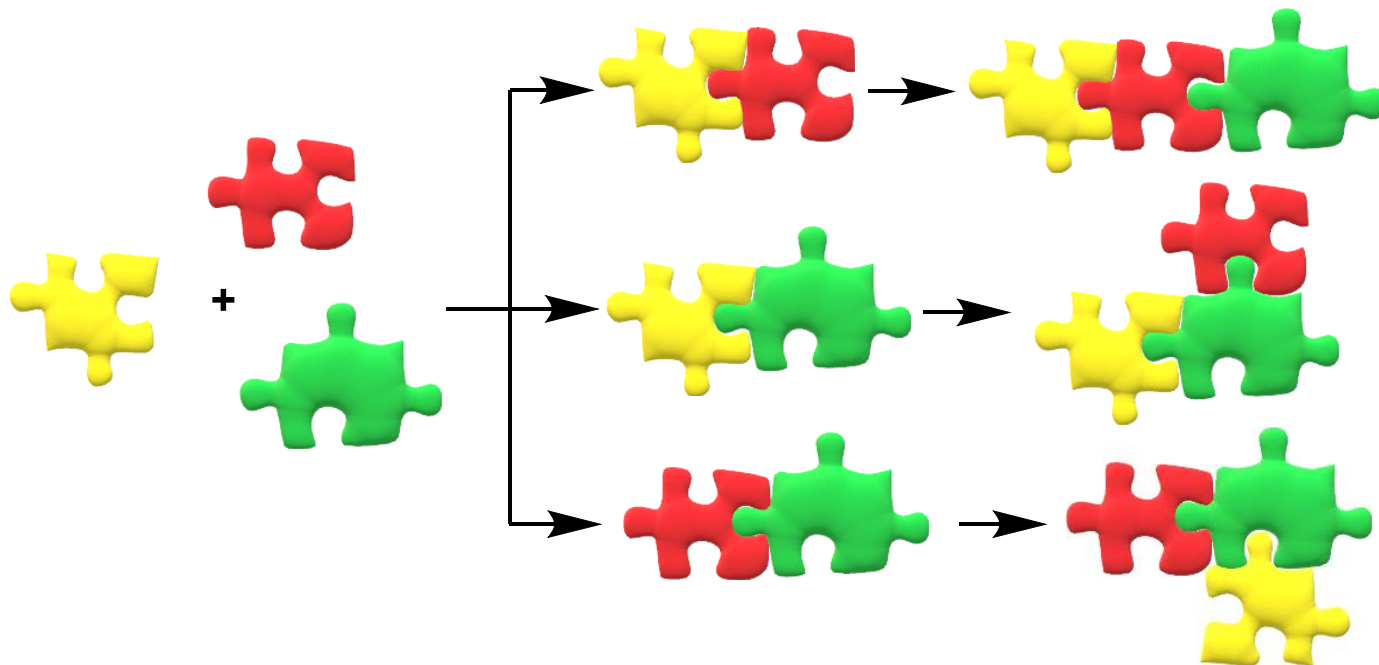


➤ Реакції на основі скефолда:

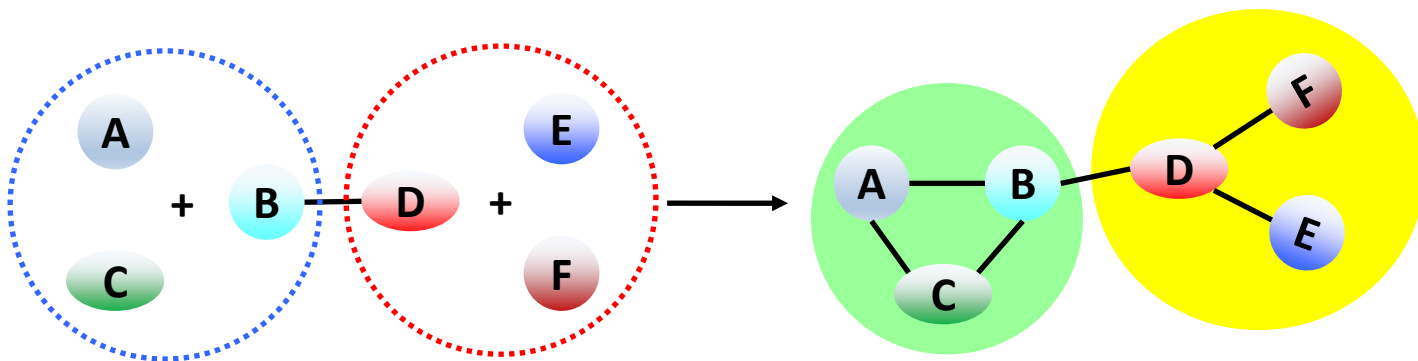


ФОРМУВАННЯ СТРУКТУРНО СКЛАДНИХ МОЛЕКУЛ

➤ Багатокомпонентні реакції:

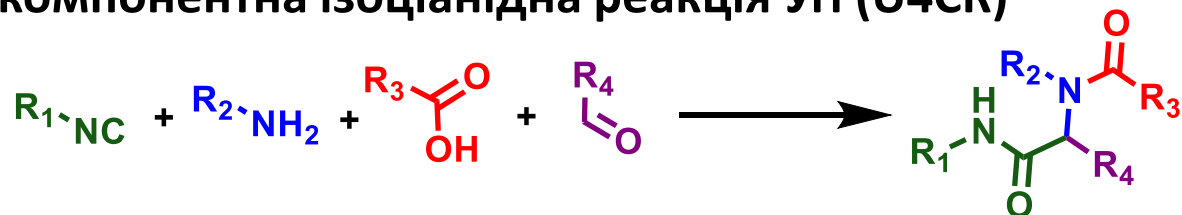


Комбінування багатокомпонентних реакцій

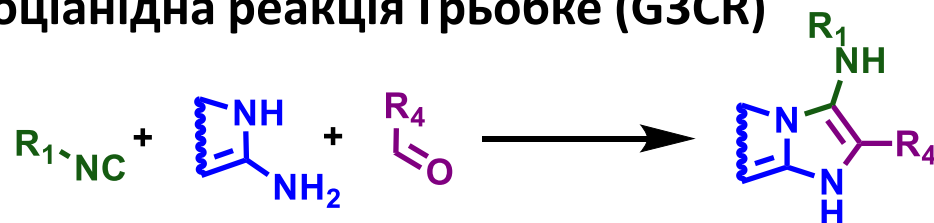


РЕАКЦІЇ, ЩО КОМБІНУЮТЬСЯ У ПРОЄКТІ

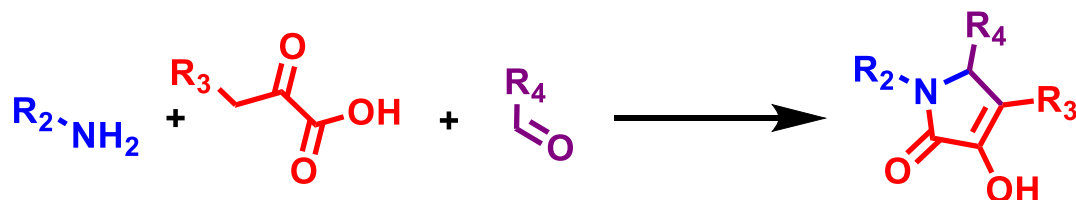
- 4-х компонентна ізоціанідна реакція Угі (U4CR)



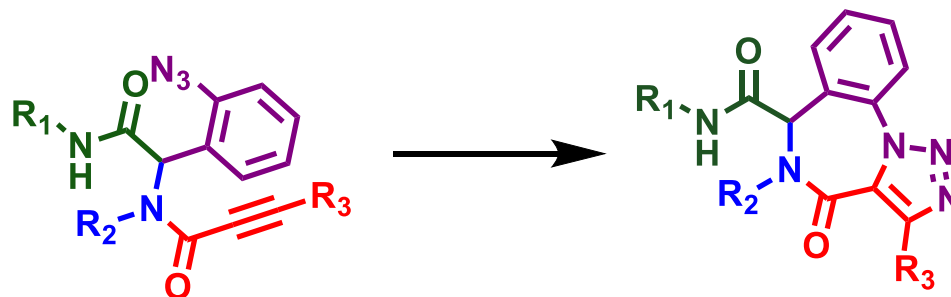
- 3-х компонентна ізоціанідна реакція Грьобке (G3CR)



- 3-х компонентна реакція типу Дьобнера (D3CR)



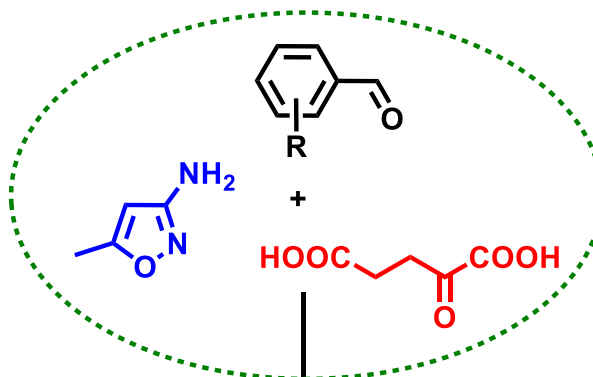
- Внутришньомолекулярне азид-алкінове циклоприєднання (IAACA)



КОМБІНАЦІЯ D3CR ТА U4CR

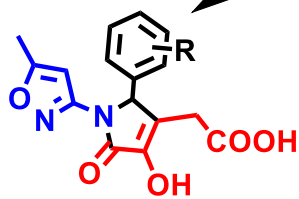


Мікрохвильовий реактор

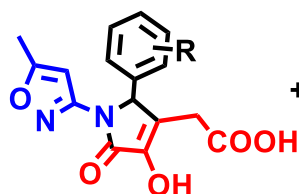


Реакція типу Дьобнера (D3CR)

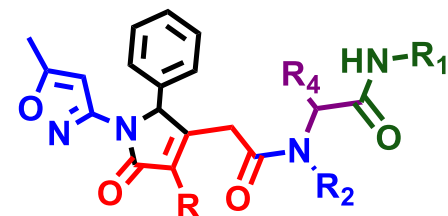
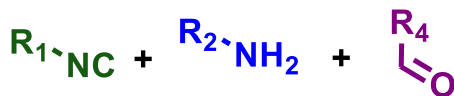
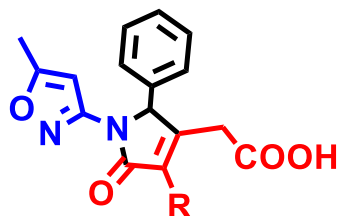
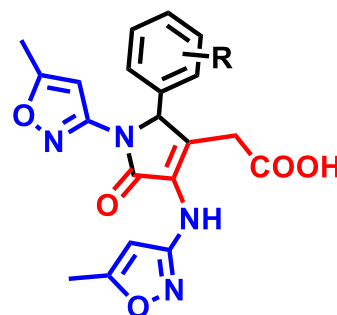
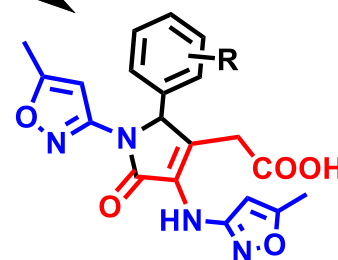
MW, AcOH,
150°C, 40 хв.



УЗ, AcOH,
к.т., 120 хв.



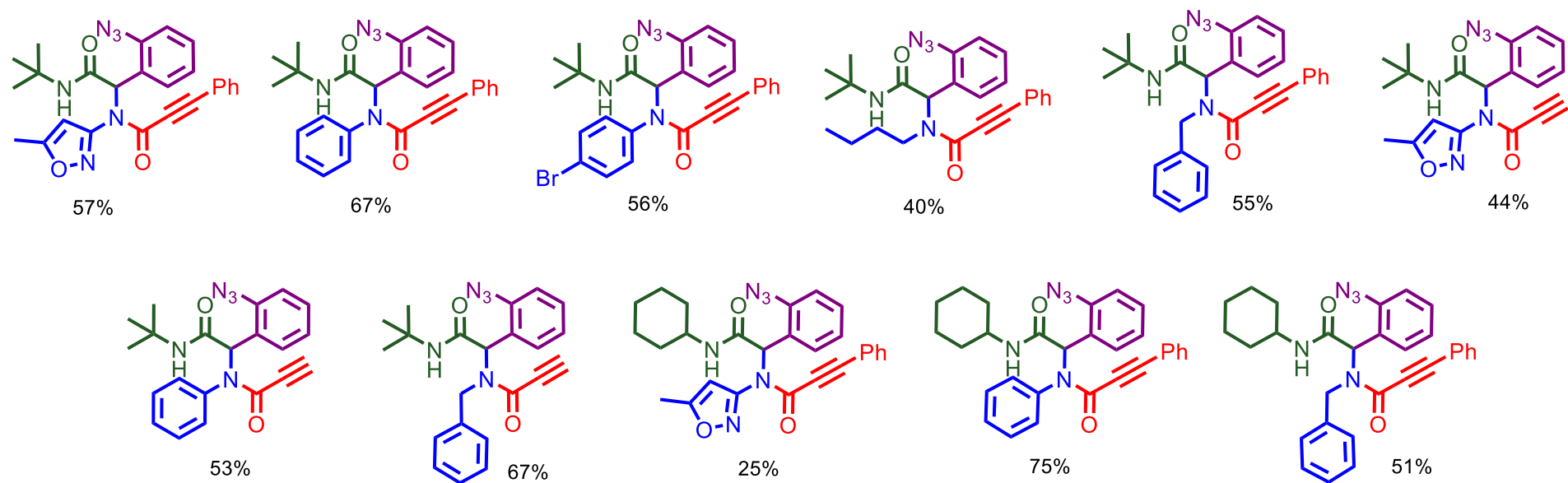
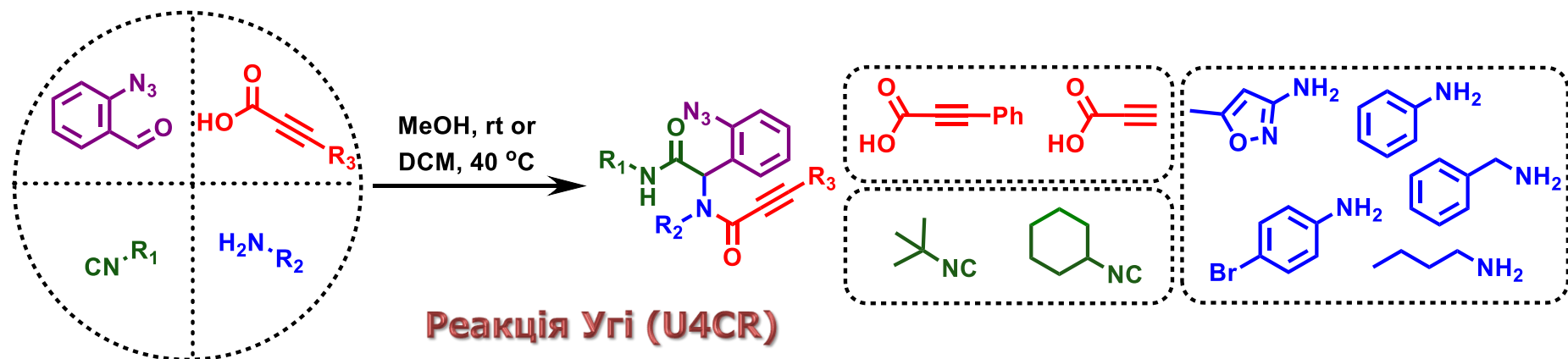
12-15°C, AcOH,
HCl, 72 год.



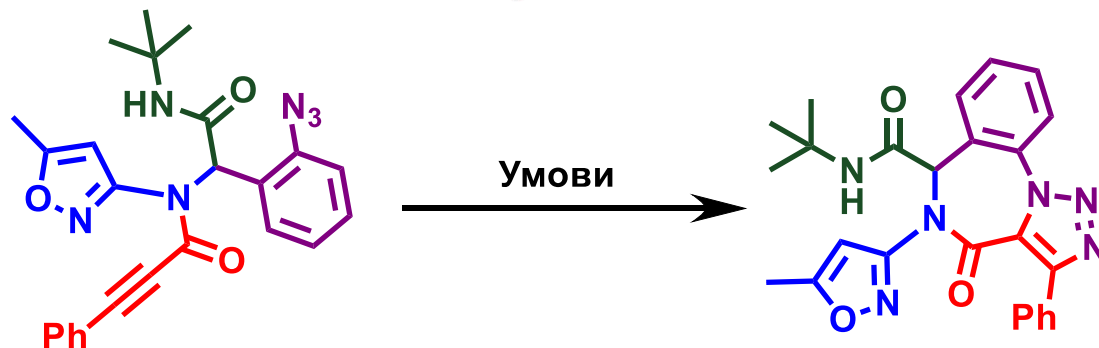
Реакція Угі (U4CR)



КОМБІНАЦІЯ U4CR і ІААСА



КОМБІНАЦІЯ U4CR І ІААСА



Внутришньомолекулярне азид-алкінове циклоприєднання (ІААСА)

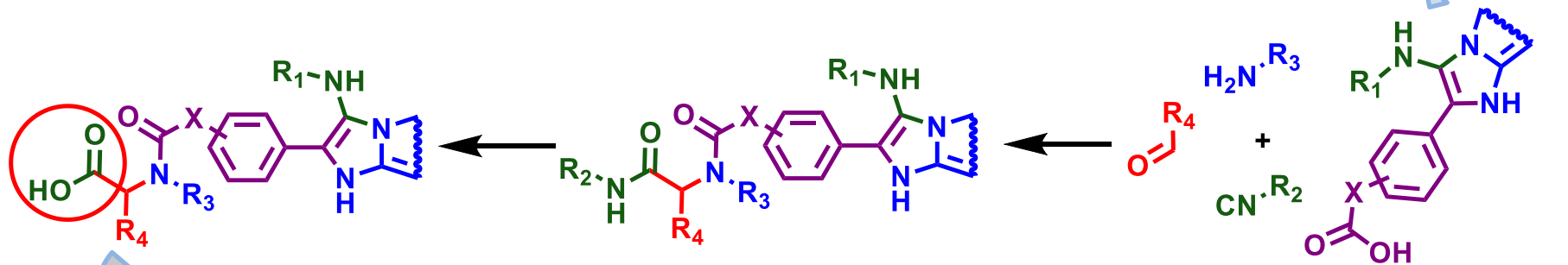
Розчинник	Температура, °C	Час реакції, год	Вихід, %
Бензол	Кип'ятіння	12	35
Бензол	120/MW	2	68
Бензол	140/MW	1	77
EtOH	reflux	12	Сліди
EtOH	100/MW	1	Сліди
Гліцерін	120/MW	2	Не зафіксовано
H ₂ O	120/MW	2	Суміш
MeCN / H ₂ O (4:1)	120/MW	2	50
MeCN / H ₂ O (4:1)	140/MW	1	60
MeCN / H ₂ O (4:1)	150/MW	1	51
MeCN / H ₂ O (2:1)	140/MW	1	60
MeCN / H ₂ O (1:1)	140/MW	1	64
MeCN	120/MW	2	39
MeCN	140/MW	1	76
MeCN	150/MW	1	51
NMP	140/MW	1	79
NMP	140/MW	0.5	77



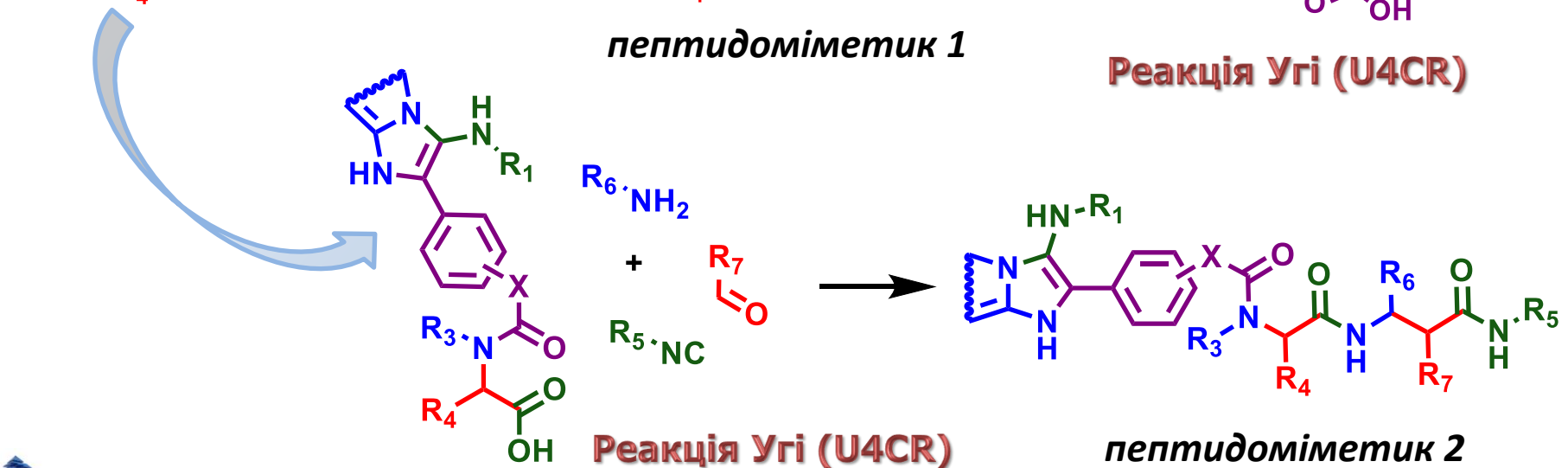
КОМБІНАЦІЯ G3CR І U4CR



Реакція Грьобке (G3CR)



Реакція Угі (U4CR)

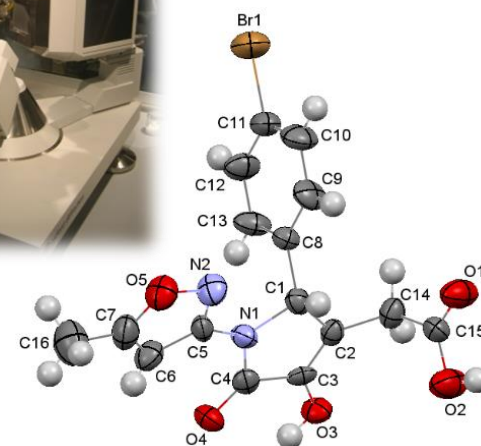
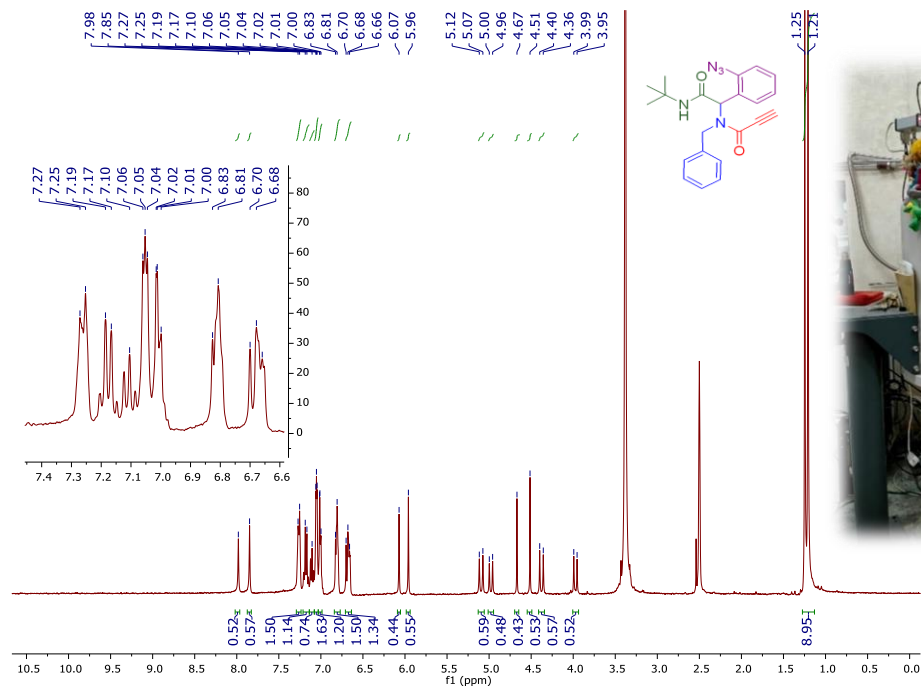


Реакція Угі (U4CR)

пептидоміметик 2



ІДЕНТИФІКАЦІЯ СПОЛУК І МОНИТОРІНГ РЕАКЦІЙ



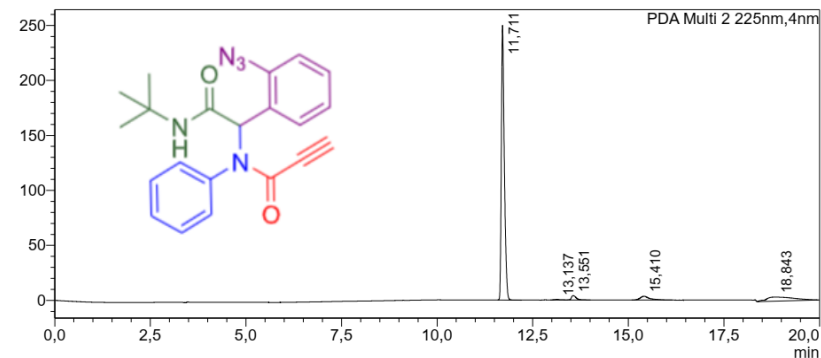
Рентгеноструктурні дослідження

Спектроскопія ядерного магнітного резонансу



Хроматографічні методи

mAU



Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%	Height%	Name
1	11.711	1348309	249274	82.086	95.453	
2	13.137	7100	595	0.432	0.228	
3	13.551	36176	4084	2.202	1.564	
4	15.410	61731	3458	3.758	1.324	
5	18.843	189247	3738	11.521	1.431	
Total		1642563	261150	100.000	100.000	



НАУКОВЕ ОБЛАДНАННЯ



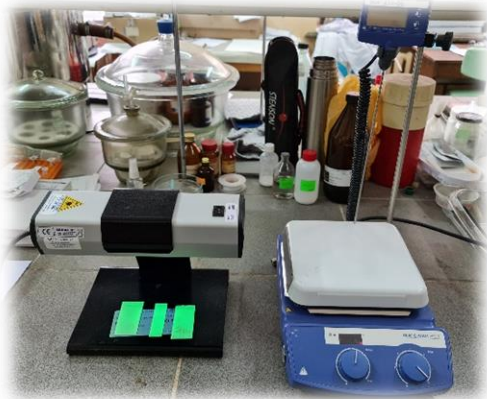
Напівавтоматичний прилад
для визначення
температур плавлення



Роторний випаровувач
з насосом



Шафа сушильна вакуумна
з насосом



УФ лампа і магнітні мішалки
з контролем температури

Всього у 2020 р на
обладнання витрачено
492 тис. грн.

- ✓ 2 млн 700 тис у 2021 р
- ✓ 2 млн 450 тис у 2022 р



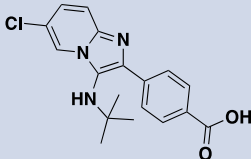
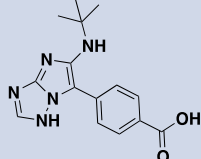
Рідинний
хромато-мас-спектрометр



Проточний реактор



ДОСЛІДЖЕННЯ РОЗЧИННОСТІ ЗА ВИМОГАМИ ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ

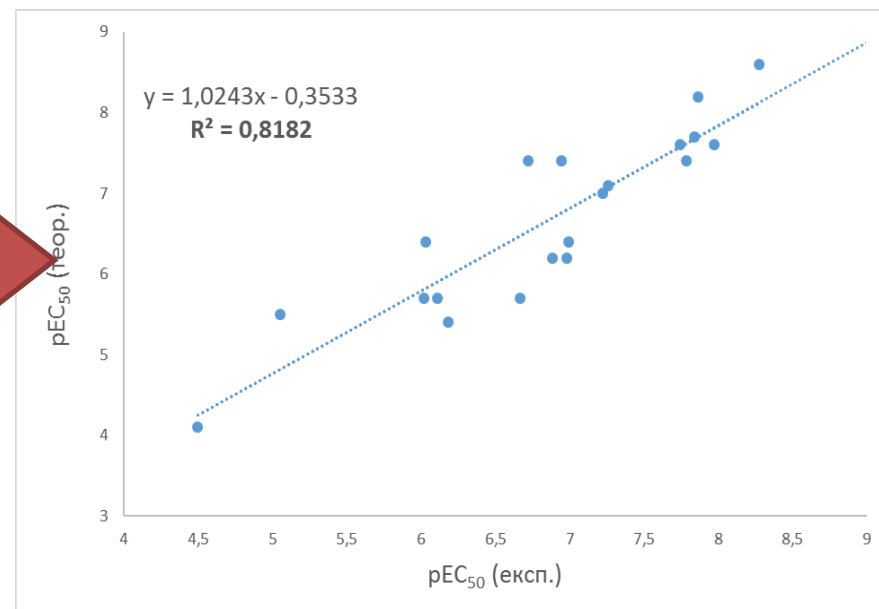
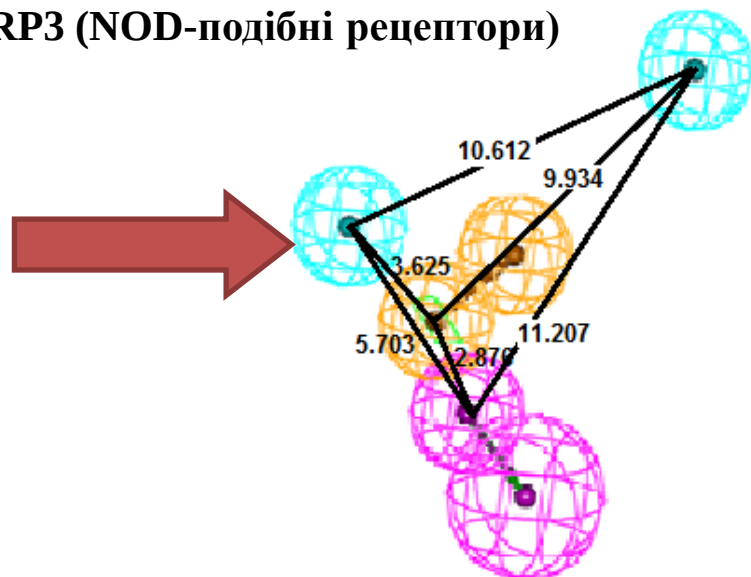
Розчинник	Сполуки	
		
Вода	Практично не розчинний	Практично не розчинний
Пропіленгліколь	Дуже мало розчинний	Дуже мало розчинний
Етанол 96 %	Дуже мало розчинний	Дуже мало розчинний
2-Пропанол	Мало розчинний	Практично не розчинний
1-Пропанол	Мало розчинний	Практично не розчинний
Метанол	Мало розчинний	Практично не розчинний
Ацетонітрил	Дуже мало розчинний	Практично не розчинний
Ацетон	Мало розчинний	Практично не розчинний
Диметилсульфоксид	Розчинний	Помірно розчинний
Диметилформамід	Мало розчинний	Мало розчинний
Метилпіролідон	Розчинний	Помірно розчинний
Хлороформ	Практично не розчинний	Практично не розчинний
Дихлорометан	Практично не розчинний	Практично не розчинний



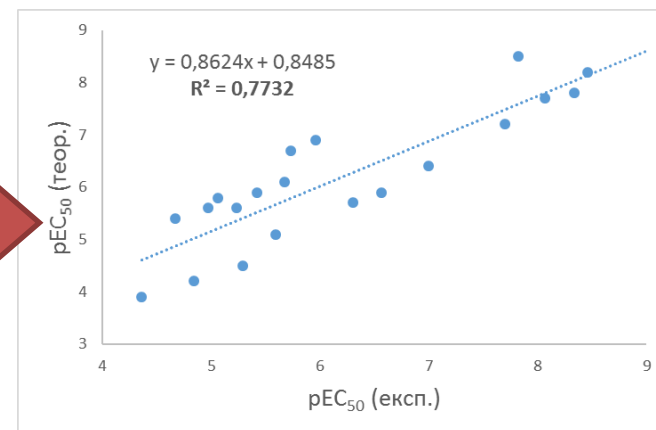
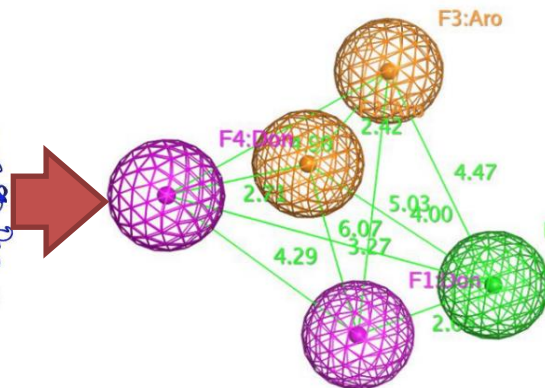
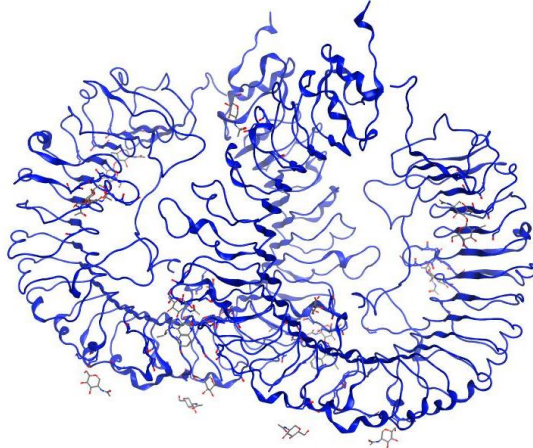
ПОБУДОВА ФАРМАКОФОРНИХ МОДЕЛЕЙ

NLRP3 (NOD-подібні рецептори)

?



TLR7 (Toll-подібні рецептори)



ЗАДАЧІ ПРОЄКТУ НА 2021 р

- 1. Розроблення нових та удосконалення існуючих методик синтезу проміжних та цільових сполук.**
- 2. Вивчення фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук, проведення спектральних та хроматографічних досліджень.**
- 3. Створення фармакофорних моделей для певних мішеней.**
- 4. За допомогою молекулярного докінгу та дослідження комплексів ліганд-рецептор методами молекулярно-динамічного моделювання, розробити рекомендації щодо раціонального дизайну потенційних сполук-хітів, синтез яких можливо здійснити досліджуваними багатокомпонентними та клік-реакціями.**
- 5. Дослідження розчинності синтезованих сполук відповідно до вимог Державної Фармакопеї України; вивчення мембранотропної дії синтезованих сполук і їх впливу на структуру та мікрів'язкість модельних ліпідних мембран і еритроцитів.**



Effective microwave-assisted approach to 1,2,3-triazolobenzo-diazepinones via tandem Ugi reaction/catalyst-free intramolecular azide–alkyne cycloaddition

Maryna O. Mazur^{1,2}, Oleksii S. Zhelavskiy^{1,3}, Eugene M. Zviagin^{1,4}, Svitlana V. Shishkina¹, Vladimir I. Musatov¹, Maksim A. Kolosov², Elena H. Shvets², Anna Yu. Andryushchenko¹ and Valentyn A. Chebanov^{1,2}*

Full Research Paper

Open Access

Address:

¹Division of Chemistry of Functional Materials, State Scientific Institution "Institute for Single Crystals" of National Academy of Sciences of Ukraine, 60 Nauky Ave, Kharkiv, 61072, Ukraine, ²Department of Chemistry, V. N. Karazin Kharkiv National University, 4 Svobody Sq., Kharkiv, 61022, Ukraine, ³Department of Chemistry, University of Michigan – Ann Arbor, 930 North University Ave, Ann Arbor, MI 48109, USA and ⁴Department of Chemistry, University of Nebraska – Lincoln, 639 N 12th St, Lincoln, NE 68588, USA

Email:

Valentyn A. Chebanov – chebanov@isc.kh.ua

* Corresponding author

Keywords:

click chemistry; microwave chemistry; multicomponent reactions; triazolobenzodiazepines; Ugi reaction

Beilstein J. Org. Chem. **2021**, 17, 678–687.
https://doi.org/10.3762/bjoc.17.57

Received: 07 January 2021

Accepted: 22 February 2021

Published: 08 March 2021

Associate Editor: T. J. J. Müller

© 2021 Mazur et al.; licensee Beilstein-Institut.
License and terms: see end of document.

Funding

The work was supported by the grant of National Research Foundation of Ukraine 2020.02/0023 and by the grant of President of Ukraine for Doctors of Sciences F78/2018.

ORCID® iDs

Maryna O. Mazur – https://orcid.org/0000-0002-3191-8493

Eugene M. Zviagin – https://orcid.org/0000-0003-1703-5288

Anna Yu. Andryushchenko – https://orcid.org/0000-0001-6256-2568

Valentyn A. Chebanov – https://orcid.org/0000-0001-7564-778X

16. Balalaie, S.; Vaezghaemi, A.; Zarezaheh, N.; Rominger, F.;

Bijanzadeh, H. R. *Synlett* **2018**, 29, 1095–1101.

doi:10.1055/s-0036-1591531

17. Hu, J.; Cheng, Y.; Yang, Y.; Rao, Y. *Chem. Commun.* **2011**, 47,

10133–10135. doi:10.1039/c1cc13908h

18. Pelkey, E. T.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5603–5606.

doi:10.1016/s0040-4039(97)01272-0

19. Murlykina, M. V.; Korot, M. N.; Desenko, S. M.; Shishkina, S. V.;

Shishkin, O. V.; Brazhko, A. A.; Musatov, V. I.; Van der Eycken, E. V.;

Chebanov, V. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 1050–1063.

doi:10.3762/bjoc.13.104

20. Arigela, R. K.; Mandadapu, A. K.; Sharma, S. K.; Kumar, B.; Kundu, B.

Org. Lett. **2012**, 14, 1804–1807. doi:10.1021/ol300399y

Chemistry of Heterocyclic Compounds **2021**, 57(3), 261–265

Synthesis of isoxazolyppyrrrolones by three-component reaction of α-ketoglutaric acid or its diethyl ester with 3-amino-5-methylisoxazole and aromatic aldehydes

Yana I. Sakhno^{1*}, Oleksandr V. Radchenko¹, Elena A. Muravyova¹, Svitlana M. Sirko¹, Svitlana V. Shishkina^{1,2}, Vladimir I. Musatov¹, Sergey M. Desenko¹, Valentyn A. Chebanov^{1,2}*

¹ Division of Chemistry of Functional Materials,

State Scientific Institution "Institute for Single Crystals"

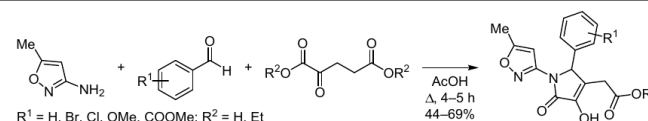
of National Academy of Sciences of Ukraine,

60 Nauky Ave., Kharkiv 61072, Ukraine; e-mail: chebanov@isc.kh.ua

² Faculty of Chemistry, V. N. Karazin Kharkiv National University,

4 Svobody Sq., Kharkiv 61077, Ukraine

Published in *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*,
2021, 57(3), 261–265



[2-Aryl-4-hydroxy-1-(5-methylisoxazol-3-yl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]acetic acids and their esters were synthesized by the three-component reaction of α-ketoglutaric acid or its diethyl ester with 3-amino-5-methylisoxazole and aromatic aldehydes.

Keywords: 3-amino-5-methylisoxazole, α-ketoglutaric acid, [1-(5-methylisoxazol-3-yl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl]acetic acid, multicomponent reaction.

Authors thank National Research Foundation of Ukraine for financial support in the frame of the project "Polypharmacophoric organic compounds based on peptidomimetics and fused benzodiazepines" (2020.02/0023) and National Academy of Sciences of Ukraine in the frame of the project "Creation of modern bases for obtaining and analyzing substances and components of materials for pharmaceutical purposes" (0119U100727).

22. Sakhno, Y. I.; Desenko, S. M.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Sysoyev, D. O.; Groth, U.; Oliver Kappe, C.; Chebanov, V. A. *Tetrahedron* **2008**, 64, 11041.

23. Laras, Y.; Hugues, V.; Chandrasekaran, Y.; Blanchard-Desce, M.;

Acher, F. C.; Pietrancosta, N. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8294.

24. Cottin, M.; Demonchaux, P.; Dupassieux, P.; Floe'H, F.;

Jasseraud, D.; Paris, D.; White, R. US Patent 5324725.

25. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.*

2015, C71, 3.



Дякую за увагу!

