

Міністерство освіти і науки України
Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

Факультет природничо-географічних і точних наук

Кафедра хімії та фармації

Хімія
102 Хімія

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на здобуття освітнього ступеня бакалавр

Синтез та противірусна дія ариламідів 1-(*пара*-толіл)-4-*R*-5,6,7,8-тетрагідро -
2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти

Студентки :Івасенко Аліни Миколаївни

Науковий керівник: д.фарм.н., професор Федченкова Ю.А.

Рецензент: д.хім.н., професор Суховєєв В.В.

Допущено до захисту

В.о.завідувача кафедри д.хім.н., професор Суховєєв В.В.

Ніжин – 2020

ЗМІСТ

ВСТУП	3
Розділ I.ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ПРО ВІРУСИ ГРИПУ	
1.1.Відомості про грип.....	6
1.2.Свинячий грип	
1.2.1.Загальні відомості.....	8
1.2.2. Симптоми	9
1.2.3. Лікування і профілактика.....	10
1.3.Вірус грипу H2N2	
1.3.1. Загальні відомості.....	12
1.3.2. Лікування грипу H2N2.....	13
1.4. Гонконгський грип.....	19
1.5. Лікарські засоби при лікуванні грипу.....	21
Розділ II. Синтез ариламідів 1-(<i>пара</i> -толіл)-4-R-5,6,7,8-тетрагідро -2,2а,4а- триазациклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти	
	27
РОЗДІЛ III. Дослідження протівірусної активності ариламідів 1-(<i>пара</i> -толіл)-4-R- 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазациклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти.....	
	32
ВИСНОВКИ.....	35
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	36

Вступ

Актуальність теми. Епідемії респіраторних захворювань, що мали місце у людей протягом 20–21 століття були спричинені вірусами грипу.

Серед хвороб грип займає особливе місце. Він є всесвітньою проблемою для охорони здоров'я, адже вірус здатний викликати епідемії та пандемії. У період епідемії захворюваність на грип серед населення коливається від 5 до 25%, а іноді може досягти 70%.

Діагностика вірусної інфекції на ранній стадії надзвичайно важлива. Для підтвердження вірусу найефективнішим вважають ПЛР-РТ (полімеразна ланцюгова реакція).

Застосування протівірусних препаратів для етіотропної терапії інфекції має відбуватися від початку хвороби. З урахуванням надчутливості вірусу грипу до конкретного препарату в конкретний період часу.

У ХХ ст. людство переживало три пандемії вірусної інфекції. Внаслідок найбільшої пандемії «іспанського грипу» – 1918-го року загинуло від 50 до 100 мільйонів людей. А під час пандемій 1957 -1968 років загинуло майже два мільйони людей. Сьогодні ситуація є небезбечною, адже звичайний вірус забирає до 500 тисяч смертей щороку. Тому, вкрай необхідним є пошук джерел для створення лікарських засобів протівірусної дії.

Мета і завдання дослідження. Вивчення нових ариламідів 1-(*para*-толіл)-4-R-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти та дослідження їх на протівірусну активність.

Для досягнення цієї мети були поставлені наступні завдання:

- опрацювати літературні науково-методичні джерела присвячені синтезу та протівірусній активності тіопохідних гетероциклічних сполук.
- розробити методики синтезу ариламідів 1-(*para*-толіл)-4-R-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти.

- оволодіти науково-теоретичними основами визначення, щодо противірусної ефективності синтезованих сполук.

- провести дослідження деяких властивостей синтезованих сполук.

- відібрати перспективні речовини та підтвердити їх залежність, будову та властивості для подолання противірусної дії.

Об'єкт дослідження – ариламід 1-(*пара*-толіл)-4-R-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти.

Предмет дослідження – противірусна дія ариламідів 1-(*пара*-толіл)-4-R-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти.

Методи дослідження: для виконання поставлених завдань застосовували синтетичні, спектральні, математично-статистичні, програмно-моделюючі та лабораторні методи досліджень.

Гіпотеза: похідні заміщених ариламідів карботіонової кислоти є перспективною групою речовин з високою противірусною активністю.

Наукова новизна отриманих результатів: одержані невідомі в науковій літературі похідні ариламідів 1-(*пара*-толіл)-4-R-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти. Ефективність сполук визначалася за допомогою значення EC_{50} , IC_{50} та SI. Ці методи дали повну картину впливу сполук на вірус грипу. Доведено, що синтезовані сполуки мають практичний інтерес щодо пошуку нових противірусних препаратів.

Особистий внесок автора: особисто автором було здійснено пошук та огляд наукової літератури з теми дипломної роботи. Особисто автор брав участь у виконанні експериментальної частини роботи. Науковому керівнику належить ідея розробки заміщених ариламідів 1-(*пара*-толіл)-4-R-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти та дослідження їх на противірусну активність. Проаналізовано отримані результати дослідження, узгоджено структуру роботи, а також сформульовані висновки. Наукове консультування проведення експериментальної частини здійснено д.фарм. н,

проф. Демченко А. М.

Апробація результатів роботи: результати проведеної роботи, доповідалися та були обговорені на IV Міжнародній науково-практичній конференції “Медичні препарати для людини. Сучасні питання фармакотерапії та призначення ліків” та VII Міжнародній заочній науково-практичній конференції молодих учених «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії та фармації».

Матеріали дипломного дослідження висвітлені в статті у фаховому виданні з хімії та фармації («Фармацевтичний журнал»), а також у Збірнику статей «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії та фармації» за матеріалами VII Міжнародної заочної науково-практичної конференції молодих учених та у тезах доповіді IV Міжнародній науково-практичній конференції.

Структура і обсяг дипломної роботи. Робота викладена на 46 сторінках друкованого тексту та включає вступ, огляд літератури, експериментальну частину, висновки та список використаних джерел.

Розділ I. ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ПРО ВІРУСИ ГРИПУ

(огляд літератури)

1.1. Відомості про грип

Три РНК-вмісні віруси грипу (А, В, С) відрізняються внутрішнім груповим рибонуклеопротеїном. Лише грип А та В мають медичну значимість, оскільки епідемії чи пандемії при грипі С не спостерігалися [7]. Грип А має потенціал викликати пандемію, оскільки має здатність заражати інші види, крім людини, включаючи птахів, свиней та коней. [7].

Підтипізація вірусу грипу А (рис.1.1) ґрунтується на його зовнішніх вірусних білках, до яких належать два важливих та виразних антигенних глікопротеїнів: гемаглютинин (Н - складається з 16 різних типів) та нейрамінідаза (N - дев'ять різних типів) [34], хоча антигени оболонки здатні утворювати безліч різних комбінацій [90]. На сьогоднішній день лише кілька людей були причетні до поширення вірусу людини на людину (H1N1, H2N2, H3N2, H1N2, H5N1, H9N2 та H7N7) з високопатогенними підтипами пташиного грипу, що зустрічаються тільки у підтипах H5 та H7 [59].

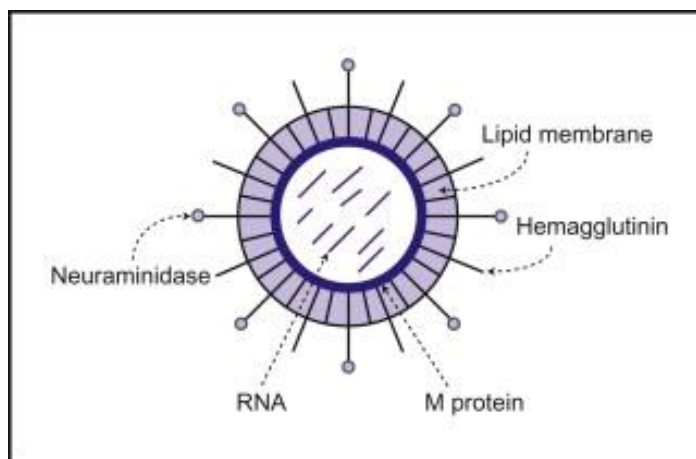


Рис. 1.1 Структура вірусу грипу А.

Цей РНК-вірус має два ключові поверхневі глікопротеїни: гемаглютинін (НА або Н) – ця молекула полегшує потрапляння вірусу в клітини господаря через приєднання до рецепторів сіалової кислоти, і нейрамінідази (НА або N) - бере участь у вивільненні потомства віріонів із заражених клітин [75]. НА є головним фактором, проти якого спрямовані нейтралізуючі антитіла, а також вона являє собою мішень для вакцин проти грипу [75].

Починаючи з пандемії 1918 року було зафіксовано ряд важливих спалахів. На рисунку 1.2 вказані підтипи та дати, а також залучені хости [41].

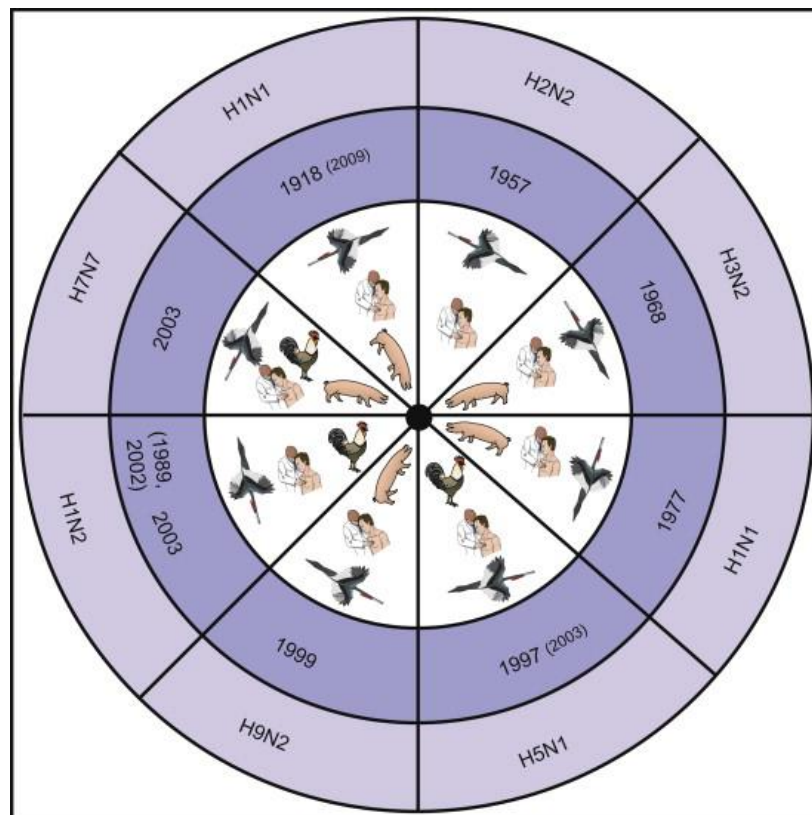


Рис.1.2. Основні спалахи грипу тварин та людини.

Тривожна тенденція - це збільшення кількості нових підтипів у людей, а також зростаюче залучення тварин з 1997 року, зокрема домашньої курки [31].

Коли вірус грипу А проходить через своїх господарів, найважливішим з яких, з точки зору глобального поширення, є водні птахи, він зазнає генетичні зміни [66]. За останні 100 років було чотири пандемії грипу:

1. 1918 р. H1N1;
2. 1957 р. H2N2;
3. 1968 р. H3N2;
4. 2009 H1N1.

П'ятий спалах (H5N1) не був оголошений пандемією, але залишається проблемою [84].

1.2. Свинячий грип

1.2.1. Загальні відомості

Свинячий грип - це дуже заразне гостре вірусне захворювання, яке викликається у свиней, вірусом грипу типу А родини *Orthomyxoviridae* (рис.1.3).



Рис. 1.3. Свинячий грип

Вважається, що грип був наслідком адаптації вірусу типу А, який спричинив масову пандемію грипу людини під час Першої світової війни [39]. Найпоширенішими з вірусів грипу, що зараз циркулюють у свиней, є H1N1, H1N2

та H3N2. Свинячий грип є ензоотичним, у всьому світі та має здатність зараження людей, які контактують з хворими свинями [80]. Спалах свинячого грипу переданий від свиней людям, виник у Мексиці і швидко поширився у багатьох країнах світу. Зараження людини цим новим штамом супроводжується виснажливим станом [49].

Передача від свиней до людини відбувається переважно аерозольним або пероральним шляхом. Свинячий грип прикріплюється і реплікується всередині епітеліальних клітин верхніх дихальних шляхів [45]. Інфекція епітеліальних клітин швидко поширюється по слизовій оболонці носа, трахеї та бронхів, причому більш важкі спалахи відображають більшу участь внутрішньолегеневих дихальних шляхів та викликають вторинну інфекцію [54]. Мають місце поодинокі випадки коли людина, заражена свинячим грипом (H1N1), може передавати вірус свиням, тому важливо, щоб ветеринарні лікарі та обслуговуючий персонал трималися подалі від свиноферм [22].

1.2.2. Симптоми вірусу грипу

Легеневі ураження, спричинені лише вірусом грипу, рідко зустрічаються в приміщенні після посмертки, оскільки це захворювання має дуже низький рівень смертності, якщо не ускладнено вторинними бактеріальними інфекціями [15]. Загалом, рясне катаральне слизогнійне запалення поширюється від носових ходів до бронхіол, об'єм слизу якого достатній для закупорки дрібних дихальних шляхів і спричиняє лобулярний або мультибульбулярний ателектаз в краніоventральних ділянках легенів [63]. Летальні випадки спостерігаються на фоні сильного альвеолярного та інтерстиціального набряку легенів [94]. Мікроскопічне ураження у неускладнених випадках - типово для вірусу, спричиненого некротизуючого бронхіту-бронхіоліту, який у важких випадках поширюється в альвеоли як бронхоінтерстиціальна пневмонія [68]. Він характеризується некрозом бронхіального епітелію, потовщенням та інфільтрацією альвеолярної стінки

мононуклеарними клітинами та агрегатами макрофагів, нейтрофілів, слизу та деяких некротичних клітин у просвіті альвеол. Якщо ці зміни досить обширні, просвіт бронхіол може закупорюватися ексудатом, викликаючи лобулярний ателектаз [57]. Вірусний антиген може бути продемонстрований в інфікованих епітеліальних клітинах методами імунопероксидази. На пізніх стадіях альвеолярного запалення нейтрофіли прогресивно замінюються внутрішньо альвеолярними макрофагами, якщо пневмонія не ускладнена вторинними бактеріальними інфекціями [77].

Лихоманка спричинена вірусом починається з таких симптомів: виділення з носа, скутість, затруднене дихання, слабкість або навіть розтягнення, що супроводжується болісним і часто пароксизмальним кашлем, спостерігається у тварин усіх вікових груп і може вражати більшість стада [61]. Спалах стихає практично без летальності протягом 1 або 2 тижнів. Клінічний вигляд набагато більш тривожний, ніж патологічні зміни, якщо тільки у свиней не є вторинна інфекція бактеріями [94]. Інфекцію можна підтвердити за допомогою ПЛР методу (полімерно ланцюгова реакція) у виділеннях, зібраних носовими тампонами [17].

1.2.3. Лікування і профілактика

Для лікування та подальшої профілактики доцільно застосовувати такі лікарські препарати як Занамівір та Осельтамівір, враховуючи їх надчутливість до вірусу А(Н1N1). Осельтамівір використовується для лікування й для профілактики грипу А й В. Занамівір рекомендований для інфекцій грипу А й В (дітям від 5 років) [65].

Занамівір — це лікарський синтетичний протівірусний препарат, групи інгібіторів нейрамінідази, для інгаляційного застосування (рис.1.4). Активність препарату представляється виключно як позаклітинна. Після проведення інгаляції препарату Занамівір осідає на дихальних шляхах у досить високій концентрації, тим самим перешкоджаючи розмноженню вірусу. Ризик утворення стійких штамів

до препарату Занамівіру є дуже низькою. Занамівір синтезований та досліджений у австралійській фармацевтичній компанії «Biota Holdings», яка передала свої права на дослідження препарату британській компанії «Glaxo» у 1990 році [29], яка продовжила розробку препарату під торговою маркою «Реленца». У 1999 році цей препарат був зареєстрований у Штатах, спочатку для лікування грипу А і В [27].

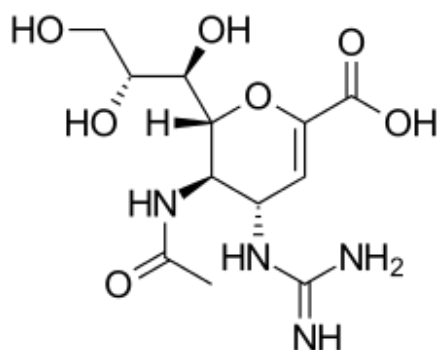


Рис.1.4. Формула Занамівіру

Озельтамівір (озельтамівіру фосфат) — це лікарський препарат, розроблений для лікування грипу, що належить до групи інгібіторів (рис.1.5.). Ці препарати діють безпосередньо на нейрамінідазу грипу, запобігаючи його подальшому розмноженню та поширенню в живому організмі. Озельтамівір утворює зв'язок з поверхневим білком вірусів, а саме нейрамінідазою типів А, через те, що нейрамінідаза слугує віріонами грипу відповідно для виходу з клітини. Також Озельтамівір має запобігти розповсюдженню вірусу по організму так як і всі інгібітори. При умовах вірусної пневмонії грипу ефективність цього препарату обмежена. Адже він впливає на розповсюдження вірусу в організмі тільки за умови ранньої діагностики, бажано ще за інкубаційний період (перші 24-48 години).

Назва яка зареєстрована у «Державному реєстрі лікарських засобів України» - це Таміфлю [27].

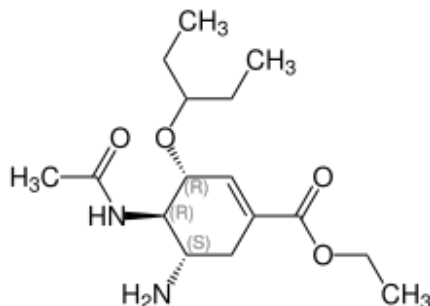


Рис.1.5. Формула Озельтамівіру

1.3. Вірус грипу H2N2

1.3.1. Загальні відомості

Штам вірусу H2N2 (рис. 1.6), який називають «азіатський грип», що належить до вірусу грипу А (підтип А2) спровокував пандемію у 1889-1890 роках, тому його назвали «російський грип», але поширювався він по всій Західній Європі [11].

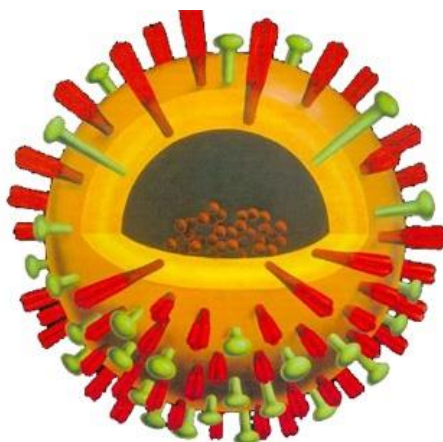


Рис.1.6. Будова вірусу H2N2

У 1889 року його вже зафіксували в Америці, а в 1890 року штам досяг Азію та Латинську Америку. Вірус H2N2 забрав під час пандемії 1 мільйон життів [52].

Також, поява вірусу грипу H2N2 була зафіксована в КНР (Китайській Народній Республіці) у 1956 році [89]. В одних тільки Сполучених Штатах

Америци від нього загинуло більше 66 тисяч чоловік, а в усьому світі, за різними свідченнями, H2N2 убив за два роки від одного до чотирьох мільйонів осіб [62].

Медики вважають, що головною причиною появи вірусу H2N2 є мутація вже існуючого людського штаму вірусу в організмі диких качок.

«Азіатський грип» - в 1956-1958 роках, був остаточно зупинений завдяки масовій вакцинації. Тоді як грипом хворіли майже зрілі люди [76].

Згодом вірус H2N2 пройшов через ще одну мутацію, як наслідок з'явився новий штамм вірусу H3N2, який став причиною масової пандемії 1968-1969 років. Здавалося б, про грип H2N2 можна забути, але все не так просто [83]. Небезпечним цей штам є для всіх вікових категорій, а особливо для людей похилого віку за умови, що у них відсутнє імунітет до вірусу [93]. Зараження вірусом відбувається повітряно-крапельним шляхом.

Симптоми H2N2

У хворих на вірус цього штаму не виділяють специфічних симптомів, вони ті ж, що і у хворих ГРВІ: підвищена температура тіла, може досягати до 40 градусів, головний біль, і озноб, слабкість, біль у м'язах, сухий кашель, сухість у роті [2]. При легкій формі симптоми зникають за 3-5 днів, тоді як у важкому випадку може розвинутися набряк головного мозку, різке падіння кров'яного тиску, геморагічний синдром. Ускладнювати справу можуть бактеріальні інфекції на тлі грипу [7].

1.3.2. Лікування грипу H2N2

Рекомендований фон лікування грипу: режим, рясне пиття, відмова від алкоголю і паління, прийом вітаміну С як імунностимулюючого препарату. У легких випадках проводиться лікування препаратами для зниження температури тіла, відхаркування слизу і заспокоєння кашлю [92]. Прийом препаратів - інгібіторів амантадини і інгібіторів нейрамінідази - ефективний до прояву симптомів грипу [36].

Загальноновизнаний спосіб лікування вірусу грипу - прийом інтерферонів. Вони стимулюють імунітет і надають протівірусну дію. Зазвичай інтерферон для лікування грипу вводиться через ніс малими дозами (великі дози неприпустимі і шкідливі) [5].

Лікування грипу проводиться під наглядом лікарів. При перших проявах симптомів і навіть при підозрі на зараження грипом треба звертатися до лікаря та провести аналізи [12].

Протівірусні лікарські засоби

▪Амантадин (рис. 1.7) є препаратом, який схвалений для використання в якості протівірусного лікарського засобу [43]. Допомагає протистояти вірусам через шлях блокування певних йонних M_2 - каналів вірусу [97]. За даними організації CDC вірус грипу А втратив чутливість до препарату амантадину та є неефективним при лікуванні та профілактики вірусу. Проте похідні Амантадину можуть пригнічувати репродукцію резистентного до ремантадину вірусу А [55].

Крім медичного застосування, це з'єднання є корисним в якості будівельного блоку в органічному синтезі [67].

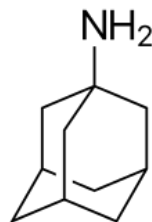


Рис.1.7 Формула Амантадину

▪Laninamivir (рис. 1.8.) являє собою інгібітор нейрамінідази, який в даний час досліджується для лікування і профілактики грипу А [85]. Являє собою інгібітор тривалої дії нейрамінідази у веденні назальної інгаляції [78].

Laninamivir був схвалений для лікування грипу в Японії в 2010 році і для профілактики в 2013 році. На даний час продається під назвою Inavir по Daiichi Sankyo [20].

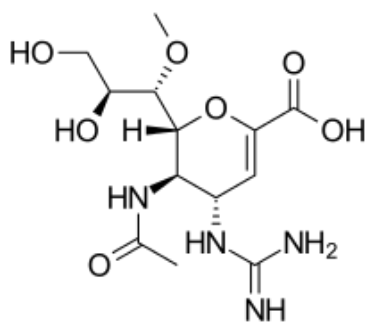


Рис.1.8. Формула Laninamivir

▪Таміфлю (рис.1.9.) - це противірусний препарат, який використовується для профілактики та лікування грипу А та В [89]. Медичні організації рекомендують його для людей, які мають ускладнення протягом 48 годин, при перших симптомах інфекції [40]. Препарат приймається у вигляді таблетки або рідини [79].

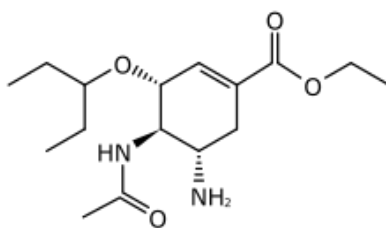


Рис.1.9. Формула Таміфлю

▪Peramivir (рис. 1.10) (торгова назва Rapivab) є противірусним препаратом, розробленим BioCryst Pharmaceuticals для лікування грипу. Peramivir є інгібітор нейрамінідази, діючи в якості перехідного стану. Він схвалений для внутрішньовенного введення [44].

В кінці 2009 році з'явилася інформація про його успішне застосування проти свинячого грипу.

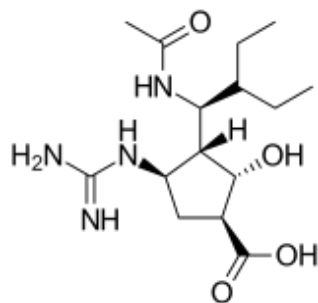


Рис 1.10. Формула Peramivir

Ремантадин (рис.1.11) - це пероральний противірусний препарат, який використовується як для лікування грипу, як в окремих випадках так для його запобігання [9]. Ремантадин є блокатором M_2 -каналів, як наслідок порушується основна властивість проникнення його в клітину та вивільнення рибонуклеопротеїдів [46]. Ремантадин є неефективним при лікуванні та профілактиці грипу, це свідчить, що вірус грипу А втратив чутливість до цих препаратів [47].

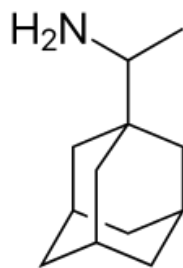


Рис.1.11. Формула Ремантадин

Арбідол - противірусний засіб для лікування грипу, використовуваної в Росії та Китаї (рис. 1.12) [82]. Арбідол володіє імуномодельючими та протигрипозними властивостями. Головною задачею цього препарату є запобігання контакту між вірусом та клітиною. Препарат пригнічує проникнення вірусу в клітини-мішені, а також стимулює імунну реакцію [53]. Також він стає каталізатором гуморальних та клітинних відповідей імунної системи та пригнічує

вплив вірусу на хронічні захворювання людини. Ефект від Арбідолу в пацієнтів при лікуванні вірусної інфекції грипу більше всього виражений на протязі найбільш інтенсивного періоду захворювання [8].

Арбідол виготовлений і розповсюджений як в таблетках, так і в капсулах [53].

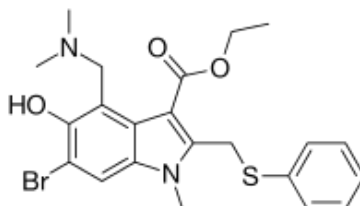


Рис.1.12 .Формула Арбідол

▪Ксофлюза - лікарський препарат боротьби з грипом, який схвалений та дозволений в Японії (рис. 1.13).

Препарат являє собою інгібітор ендонуклеази, який запобігає розмноженню вірусу. Ліки потрібно вжити при перших проявах симптомів захворювання (48 год від початку хвороби) [64].

Відмінність ксофлюози від Озельтамівіру та Занамівіру полягає в перешкоджанні відкріплення нових віріонів, а саме від поверхності інфікованих клітин, тим самим обмежуючи поширення інфекції по організму. Першим етапом відтворення вірусу після потрапляння до клітини є пригнічення синтез мРНК, як наслідок, це не дає можливість утворенню білків (які формують вірус).

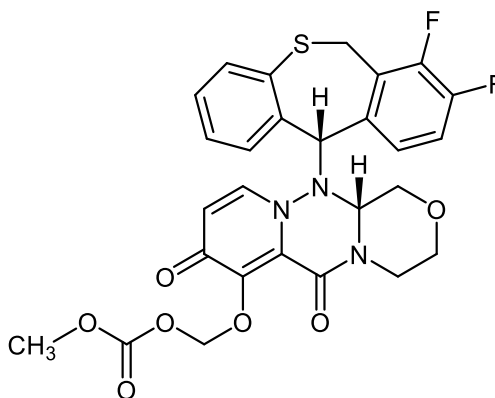


Рис 1.13. Формула Ксофлюози

▪Тілорон-лікарський препарат, який виконує важливу функцію в утворенні противірусного імунітету та збільшує вироблення інтерферонів в організмі. Ефективна кількість Тілорону для людини становить 12 грам на день, що відповідно в 100 разів більше, що рекомендує виробник [16].

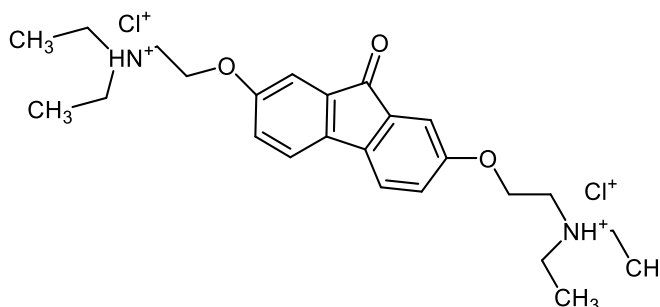


Рис.1.14. Формула Тілорона

Профілактика грипу H2N2.

Загальноприйнятий і єдиний ефективний спосіб профілактики грипу - вакцинація специфічною вакциною у якій містяться антигени трьох штамів грипу [42]. У деяких випадках проводиться повторна вакцинація в середині зими, тоді як перше щеплення, зазвичай, роблять навесні [60].

У профілактичних цілях не слід відвідувати під час епідемії грипу масові заходи і місця скупчення людей, необхідно носити носогубну пов'язку [24]. Щоб не захворіти, потрібно проводити часті прибирання з дезинфекцією [32].

Якщо є великий ризик захворювання на грип у конкретної людини, крім вакцини йому можуть ввести інтерферон через ніс, щоб препарат потрапив прямо в носоглотку [38].

1.4. Гонконгський грип

Знайомство з вірусом А (H3N2) відбулося в 1968-1969 роках в Гонконзі (рис.1. 41.), він викликав сильну епідемію і почав поширюватися в інші країни [19].

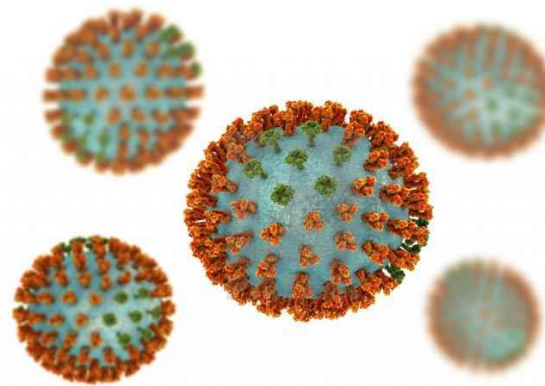


Рис.1.41. Будова грипу H3N2

Однак, в 2014 році в тому ж Гонконзі під час епідемії вірус зазнав значних змін, після чого імунітет у населення до нього не вироблявся. Особливістю Гонконзького грипу є те, що він вражає не тільки людей, а й тварин [58]. Як завжди, найбільш сприйнятливі до вірусу люди, у яких імунна система ще не встигла сформуватися, а саме у маленьких дітей. У групі ризику знаходяться так само вагітні жінки, ВІЛ-інфіковані, особи які зловживають алкоголем [72].

Симптоматика нинішнього грипу схожа зі свинячим грипом, захворюваність яким була зареєстрована в Росії у минулому році, однак, на думку фахівців Гонконгський грип менш небезпечний [8]. Перші симптоми починаються з першіння в горлі і раптової слабкості, наростає температура до 39-40° С, відзначається сильна м'язова біль, з'являється кашель. Інфекція швидко спускається вниз, по дихальних шляхах, вражаючи бронхи і легені [30]. При

тяжкому перебігу, хвороба розвивається протягом доби, викликаючи вірусну пневмонію яка може призвести до летального випадку. Щоб не допустити подібного трагічного розвитку необхідно при перших ознаках захворювання викликати лікаря додому [74].

Обов'язки хворого: хворий повинен дотримуватися строгого постільного режиму, та пити як умога більше рідини. Лікарська терапія включає в себе жарознижуючі, протизапальні засоби, вітаміни, протівірусні препарати. При легкій формі гонконгського грипу на 3-5 день симптоматики захворювання сходить нанівець [28].

Можливі наслідки захворювання: якщо організм хворого ослаблений і одужання запізнюється, можуть розвиватися ускладнення: міокардит (запалення серцевого м'яза) або менінгіт (запалення м'якої оболонки мозку), що вимагає термінової госпіталізації [6].

Профілактика: передбачає виконання елементарних гігієнічних правил: миття рук і обличчя з милом, після приходу додому або контакту з хворим; при відвідуванні місць масового скупчення людей носити медичну маску [16]. Для того, щоб протистояти інфекції, необхідно добре висипатися, раціонально харчуватися, займатися і спортом [16].

1.5. Лікарські засоби при лікуванні грипу

Лікування респіраторної інфекції грипу, створює дуже складну проблему. Адже РНК-вмісні віруси є облігатними внутрішньоклітинними паразитами. Таким чином дуже складно знаходити певні діючі речовини для знищення вірусу, та при цьому не пошкоджуючи клітини господаря [86]. Ще однією проблемою при проведенні лікування протівірусними лікарськими засобами є їх здатність до мутацій. Відповідно до чутливості іншого вірусу на певні препарати значною мірою послаблюється результативність лікуванням лікарськими засобами [46]. Особливості цього процесу полягає в розмноженні вірусу та їх будови. Через

метаболічні процеси які відбуваються в організмі та вірусу слугували синтезу нових противірусних препаратів [81].

На сьогоднішній день нам відомо те, що до будови вірусу (а саме оболонки) належать такі елементарні-білки як гемаглютинін (H) й нейрамінідаза (N). За допомогою них в клітинах відбувається зв'язування вірусу з клітиною та повне руйнування сіалових кислот при виході з клітини [56]. Розмноження вірусів – це процес, який здатний використовуючи свій матеріал та синтетичний апарат для клітини, адже він створює подібне до себе потомство. Реплікація вірусу на рівні клітини має послідовні стадії розмноження циклу. Спочатку цей вірус прикріплюється на всій поверхні клітини. Потім через зовнішні мембрани проникає вже у клітину, де і відбувається саме роздягання віріону, а потім в ядро клітини де транспортується вірусна РНК [3]. Далі в клітині відбувається відтворення геному та складання нових віріонів. Вихід з ураженої вірусом клітини переважно відбувається шляхом брунькування. Ці органи часто бувають асинхронними, і як правило вірус з уражених клітин потрапляє у здорові клітини. Вірус розмножується приблизно 6–8 год. (з одного вірусу утворюється до 10 тисяч нових вірусів). Цей процес дуже стрімко поширюється на велику кількість клітин [3].

Головною перешкодою лікуванню вірусу є реплікація, але ефективність лікування може значно зменшуватися внаслідок здатності до рекомбінацій та мутацій [47].

Сучасні лікарські засоби найбільше допомагають саме в період реплікації. Чим скоріше почнеться лікування, тим краще буде тенденція лікування [47].

На цьому базуються сучасні противірусні препарати, які застосовуються за механізмом дії, та поділяються на такі групи [47].

1. ЛЗ, які порушують реплікацію вірусу.
2. ЛЗ, які точно модулюють імунну систему організму [95].

До першої групи лікарських засобів відносяться: Амантадин, Римантадин, Занамівір, Озельтамівір, Арбідол, Інозину Пранобекс та Амізон [47].

Озельтамівір та Занамівір є інгібіторами нейрамінідази, що беруть участь у реплікації вірусів грипу А [26].

В результаті інгібування нейрамінідази вони гальмуються. Вихід віріонів з інфікованих вірусом клітин дуже сильно посилюється на поверхні клітини. Також сповільнюється розповсюдження вірусу в організмі [26]. Під впливом інгібіторів значною мірою знижується стійкість вірусів. Інгібітори значно зменшують продукцію цитокінів [48].

Арбідол має здатність стабілізувати та перешкоджати дії гемаглютиніну та його переходу в новий стан (активний), тоді як правило не відбувається злиття ліпідної вірусної оболонки з мембраною та мембрановим ендосом клітини [64]. Арбідол потрапляючи у клітину локалізується у цитоплазмі та ядрі організму. Препарат має антиоксидантну та імуномодулюючу дію на організм [81].

Препарати Амантадин та Римантадин є блокаторами іонних каналів-M₂-білків вірусу грипу А. Завдяки впливу на білки порушується здатність вірусу на проникання у клітину-хазяїна і не відбувається вивільнення рибонуклеопротеину [88].

Застосування препарату Гропрінозину сприяє подальшому зменшенню вираженості симптомів протягом захворювання та його тривалості [69].

Протизапальна та інтерферогенна дія Амізону на організм пов'язана з його впливом на гемаглютинін вірусу. Внаслідок цього віріон - втрачає здатність приєднуватися до «клітин-мішеней» [23].

Друга група препаратів це інтерферони – це дуже потужні цитокіни. Їм властиві імуномодулюючі антипроліферативні властивості, але вони також синтезуються клітинами [37]. Синтез α -інтерферону налічує більше 20 представників, а β -інтерферону – відбувається в усіх клітинах. γ -Інтерферон

утворюється лише Т- та НК-лімфоцитами за стимуляції антигенами, мітогенами та деякими цитокінами [14].

Інтерферон проникає у вірусну частинку та повністю пригнічує синтез мРНК та трансляцію вірусних білків [91]. Пригнічення вірусних білків є основним механізмом дії на інтерферон [18]. Для лікування грипу та профілактики застосовують такі лікарські препарати як: Інтерферон лейкоцитарний та Інтерферон альфа- 2b. Ці лікарські препарати інтерферону альфа-2b, дозволені в Україні: Окоферон, Ліпоферон, Лаферобіон ,Реальдирон, Альфарона [51].

До інтерферону належить ряд лікарських засобів (ЛЗ). Такі препарати як:, Тилорон (Аміксин), Кагоцелтаамізону утворюють в організмі людини пізнього інтерферону Метилглукаміну акридоацетат - це циклоферон - є індуктором раннього α -інтерферону [51].

Всі лікарські засоби часто використовують для лікування грипу А та В, але без препаратів амантадину та римантадину, які лише діють щодо вірусу грипу А [23].

Віруси грипу А (H1N1) не є чутливий до препаратів адамантанового через мутації. Для лікування хворих, а саме грипу рекомендовано використовувати препарати озельтамівіру та занамівіру [23].

Слід зазначити, що будь-яким протівірусним препаратам, властиві побічні реакції [74].

Таблиця 1.1

**Кількість випадків ПР на противірусні ЛЗ, що застосовуються
для лікування грипу (1996–01.03.2010 р.)**

ЛЗ	Системні прояви ПР	Кількість випадків
Амізон	Зміни шкіри та її придатків	57
	Алергія	47
	Порушення з боку ШКТ	29
	Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	2
	Порушення ЦНС і периферичної нервової системи	2
	Зміни інших органів відчуття	1
	Вислизання ефекту	1
	Серцево-судинні розлади (загальні)	1
	Порушення з боку органів дихання	1
Циклоферон	Зміни шкіри та її придатків	31
	Алергія	15
	Порушення ЦНС і периферичної нервової системи	2

Продовження табл. 1.1

	Судинні (екстракардіальні) порушення	1
	Гематологічні ураження	1
	Лихоманка, гіпертермічний синдром	1
	Порушення з боку ШКТ	1
Глатирамеру ацетат	Зміни шкіри та її придатків	16
	Порушення ЦНС і периферичної нервової системи	4
	Алергія	6
	Порушення з боку ШКТ	2
	Порушення з боку органів дихання	1
Інозин пранобекс	Порушення з боку ШКТ	5
	Алергія	4
	Зміни шкіри та її придатків	5
Тонзилотрен	Зміни шкіри та її придатків	3
	Порушення з боку ШКТ	2
	Порушення з боку органів дихання	1
	Алергія	1
Озельтамівір	Порушення з боку ШКТ	26
	Порушення ЦНС і периферичної нервової системи	9
	Алергія	6
	Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	1
	Порушення з боку органа зору	1

Продовження табл. 1.1

Пегінтерферон альфа-2b	Порушення ЦНС і периферичної нервової системи	2
	Порушення з боку органа зору	1
Римантадин	Зміни шкіри та її придатків	7
	Порушення з боку ШКТ	6
	Порушення ЦНС і периферичної нервової системи	2
Арбідол	Алергія	9
	Зміни шкіри та її придатків	8
	Порушення з боку ШКТ	2
Імуноплюс	Зміни шкіри та її придатків	1
Кагоцел	Зміни шкіри та її придатків	1
Криданімод	Алергія	1
	Зміни шкіри та її придатків	1
Протефлазід	Зміни шкіри та її придатків	2
Тималін	Алергія	2
	Зміни шкіри та її придатків	3
Імунофлазід	Зміни шкіри та її придатків	2

Заключення. Постановка задачі

Аналіз літературних джерел щодо противірусних засобів дозволяє констатувати, що необхідно проводити пошук нових, безпечних для людини, препаратів. Пошук таких лікарських засобів можливий серед ариламідів 1-(*пара*-толіл)-4-R-5,6,7,8-тетрагідро -2,2a,4a-триазациклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти.

Розділ II.

Синтез ариламідів 1-(пара-толіл)-4-R-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазациклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти

Об'єктами даного дослідження були обрані похідні 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазациклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти (6 а-е), які були синтезовані кип'ятінням 1-(пара-толіл)-4-арил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазациклопента[сd]азуленів. відповідними арилізотіоціанатами у середовищі сухого бензену (схема 2.1.)

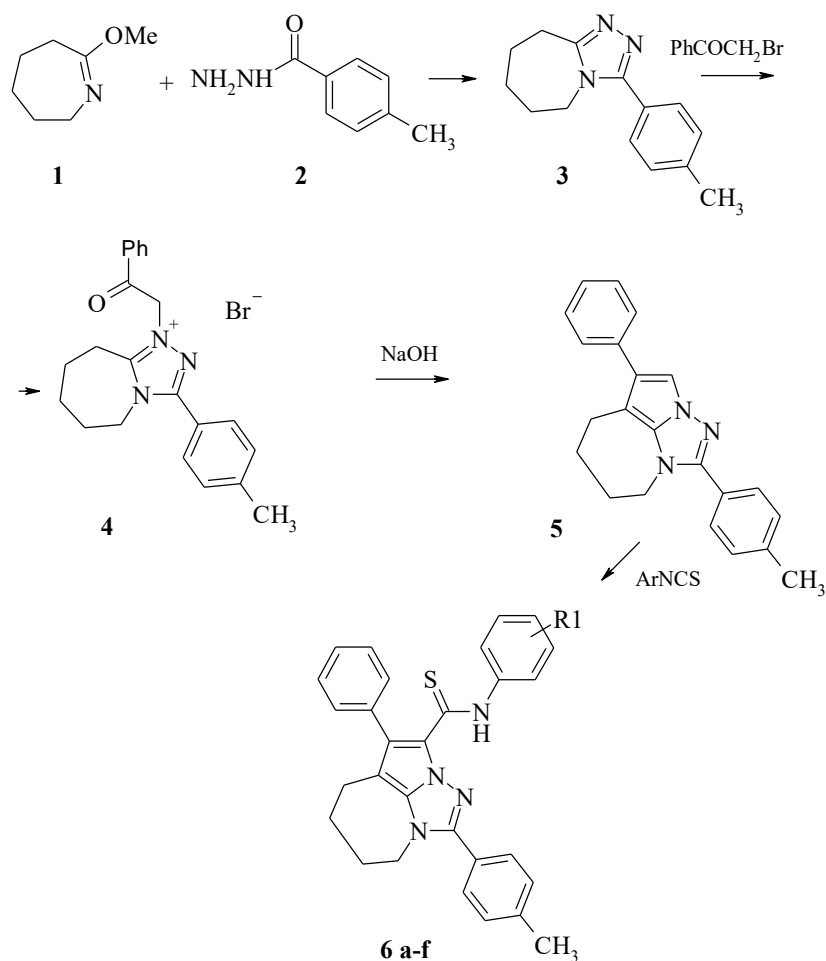


Схема 2.1- синтезу похідних ариламідів 1-(пара-толіл)-4-арил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[с,d]азулен-3-карботіонової кислоти (6 а-ф).

де 6 : R1 = а) H, б) 2-CH₃, с) 3-CH₃, д) 4-CH₃, е) 4-Cl.

2-Метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7Н-азепін 1 одержано алкілуванням капролактаму диметилсульфатом [19]. 3-(Пара-толіл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін 3 був одержаний за загальною методикою синтезу [20] 1-(Пара-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулен 5 одержаний також за загальною методикою синтезу [21] (таб 2.1-2.2.).

Методики синтезу ариламідів 1-(пара-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[с,d]азулен-3-карботіонової кислоти (б а-е).

Загальна методика синтезу ариламідів 1-(пара-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[с,d]азулен-3-карботіонової кислоти (б а). Суміш (0,005 моль) 1-(пара-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулену (5) та (0,005 моль) відповідного заміщеного арилізотіоціанату в 50 мл сухого бензену кип'ятили із зворотним холодильником. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровували, промивали бенzenом, сушили. Кристалізували з етанолу. Вихід-73%. $T_{пл}=196-198^{\circ} C$. Знайдено, %: N=12.4, S=7.11, $C_{29}H_{26}N_4S$. Вирахувано, %: N=12.1, S=6.92. Спектр ПМР (ДМСO-d₆, TMC): 1.97 (м, 2H, CH₂), 2.09 (м, 2H, CH²), 2.44 (с, 3H, CH₃), 2.48 (м, 2H, CH₂), 4.19 (т, 2H, CH₂), 7.10 - 7.76 (м, 14H, C₆H₅ + C₆H₅ + C₆H₄), 10.7 (с, 1H, NH).

Загальна методика синтезу ариламідів 1-(пара-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[с,d]азулен-3-карботіонової кислоти (б б). Суміш (0.005 моль) 1-(пара-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулену (5) та (0.005 моль) відповідного заміщеного арилізотіоціанату в 50 мл сухого бензену кип'ятили із зворотним холодильником. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровували, промивали бенzenом, сушили. Кристалізували з етанолу. Вихід - 69%. $T_{пл}=193-195^{\circ} C$. Знайдено, %: N=11.5, S=6.77, $C_{30}H_{28}N_4S$. Вирахувано, %: N=11.7, S=6.71. Спектр ПМР (ДМСO-d₆, TMC): 1.98 (м, 2H, CH₂), 2.10 (м, 2H, CH₂), 2.26 (с, 3H, CH₃), 2.43 (с, 3H, CH₃),

2.48 (м, 2H, CH₂), 4.21 (т, 2H, CH₂), 7.10 - 7.74 (м, 13H, C₆H₅ + C₆H₄ + C₆H₄), 10.5 (с, 1H, NH).

Загальна методика синтезу ариламідів 1-(пара-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[с,д]азулен-3-карботіонової кислоти (б с).
Суміш (0.005 моль) 1-(пара-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулену (5) та (0.005 моль) відповідного заміщеного арилізотіоціанату в 50 мл сухого бензену кип'ятили із зворотним холодильником. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровували, промивали бенzenом, сушили. Кристалізували з етанолу. Вихід - 71%. T_{пл.}=214-215° С. Знайдено, %: N=11.8, S=6.59, C₃₀H₂₈N₄S. Вирахувано, %: N=11.7, S=6.71. Спектр ПМР (ДМСО-d₆, ТМС): 1.98 (м, 2H, CH₂), 2.09 (м, 2H, CH₂), 2.29 (с, 3H, CH₃), 2.43 (с, 3H, CH₃), 2.49 (м, 2H, CH₂), 4.20 (т, 2H, CH₂), 6.92 - 7.76 (м, 13H, C₆H₅ + C₆H₄ + C₆H₄), 10.7 (с, 1H, NH).

Загальна методика синтезу ариламідів 1-(пара-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[с,д]азулен-3-карботіонової кислоти (б d).
Суміш (0.005 моль) 1-(пара-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулену (5) та (0.005 моль) відповідного заміщеного арилізотіоціанату в 50 мл сухого бензену кип'ятили із зворотним холодильником. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровували, промивали бенzenом, сушили. Кристалізували з етанолу. Вихід - 74%. T_{пл.}=212-213° С. Знайдено, %: N=11.6, S=6.83, C₃₀H₂₈N₄S. Вирахувано, %: N=11.7, S=6.71. Спектр ПМР (ДМСО-d₆, ТМС): 1.97 (м, 2H, CH₂), 2.09 (м, 2H, CH₂), 2.29 (с, 3H, CH₃), 2.44 (с, 3H, CH₃), 2.50 (м, 2H, CH₂), 4.20 (т, 2H, CH₂), 7.10 - 7.76 (м, 13H, C₆H₅ + C₆H₄ + C₆H₄), 10.7 (с, 1H, NH).

Загальна методика синтезу ариламідів 1-(пара-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[с,д]азулен-3-карботіонової кислоти (б е).
Суміш (0.005 моль) 1-(пара-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулену (5) та (0.005 моль) відповідного заміщеного

арилізотіоціанату в 50 мл сухого бензену кип'ятили із зворотним холодильником. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровували, промивали бенzenом, сушили. Кристалізували з етанолу. Вихід - 77%. $T_{пл.}=205-207$ °C. Знайдено, %: N=11.1, S=6.57, $C_{29}H_{25}ClN_4S$. Вирахувано, %: N=11.3, S=6.44. Спектр ПМР (DMCO-d6, TMC): 1.98 (м, 2H, CH₂), 2.09 (м, 2H, CH₂), 2.43 (с, 3H, CH₃), 2.49 (м, 2H, CH₂), 4.20 (т, 2H, CH₂), 7.12 - 7.77 (м, 12H, C₆H₄ + C₆H₄ + C₆H₄), 10.7 (с, 1H, NH).

Синтезовані нові сполуки (6 а-е табл.2.1) - жовтуваті кристалічні речовини, розчинні у спиртах, ДМФА. Склад і структури всіх синтезованих сполук доведені даними елементного аналізу та методом ЯМР 1 Н спектроскопії.

Таблиця 2.1.

Структурні та фізико-хімічні особливості похідних ариламідів 1-(пара-толіл)-4-арил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[с,д]азулен-3-карботіонової кислоти (6 а-ф).

Сполука	R, R ₁	Т.топл., °C	Вихід %	Емпірична формула	Знайдено, %		Вирахувано, %	
					N	S	N	S
6 а	H, H	196-198	73	C ₂₉ H ₂₆ N ₄ S	12.4	7.11	12.1	6.92
6 б	H, 2Me	193-195	69	C ₃₀ H ₂₈ N ₄ S	11.5	6.77	11.7	6.71
6 с	H, 3Me	214-215	71	C ₃₀ H ₂₈ N ₄ S	11.8	6.59	11.7	6.71
6 д	H, 4Me	212-213	74	C ₃₀ H ₂₈ N ₄ S	11.6	6.83	11.7	6.71
6 е	H, 4Cl	205-207	77	C ₂₉ H ₂₅ ClN ₄ S	11.1	6.57	11.3	6.44

Спектральні дані синтезованих сполук

Сполука	Хімічні зсуви, δ , м.д. (ДМСО- d_6)
6 a	1.97 (м, 2H, CH ₂), 2.09 (м, 2H, CH ₂), 2.44 (с, 3H, CH ₃), 2.48 (м, 2H, CH ₂), 4.19 (т, 2H, CH ₂), 7.10- 7.76 (м, 14H, C ₆ H ₅ +C ₆ H ₅ +C ₆ H ₄), 10.7 (с, 1H, NH).
6 b	1.98 (м, 2H, CH ₂), 2.10 (м, 2H, CH ₂), 2.26 (с, 3H, CH ₃), 2.43 (с, 3H, CH ₃), 2.48 (м, 2H, CH ₂), 4.21 (т, 2H, CH ₂), 7.10- 7.74 (м, 13H, C ₆ H ₅ +C ₆ H ₄ +C ₆ H ₄), 10.5 (с, 1H, NH).
6 c	1.98 (м, 2H, CH ₂), 2.09 (м, 2H, CH ₂), 2.29 (с, 3H, CH ₃), 2.43 (с, 3H, CH ₃), 2.49 (м, 2H, CH ₂), 4.20 (т, 2H, CH ₂), 6.92- 7.76 (м, 13H, C ₆ H ₅ +C ₆ H ₄ +C ₆ H ₄), 10.7 (с, 1H, NH).
6 d	1.97 (м, 2H, CH ₂), 2.09 (м, 2H, CH ₂), 2.29 (с, 3H, CH ₃), 2.44 (с, 3H, CH ₃), 2.50 (м, 2H, CH ₂), 4.20 (т, 2H, CH ₂), 7.10- 7.76 (м, 13H, C ₆ H ₅ +C ₆ H ₄ +C ₆ H ₄), 10.7 (с, 1H, NH).
6 e	1.98 (м, 2H, CH ₂), 2.09 (м, 2H, CH ₂), 2.43 (с, 3H, CH ₃), 2.49 (м, 2H, CH ₂), 4.20 (т, 2H, CH ₂), 7.12 - 7.77 (м, 12H, C ₆ H ₄ +C ₆ H ₄ +C ₆ H ₄), 10.7 (с, 1H, NH).

Заключення. Постановка задачі

Отже, поміж синтезованих сполук ариламідів 1-(*para*-толіл)-4-R-5,6,7,8-тетрагідро-2,2a,4a-триазациклопента[cd]азулен-3-карботіонової кислоти(a-e), які були доведені даними елементного аналізу та методом ЯМР ¹H спектроскопії були отриманні спектральні дані та фізико-хімічні особливості.

РОЗДІЛ III

Дослідження противірусної активності ариламідів 1-(*пара*-толіл)-4-**R**-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазациклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти

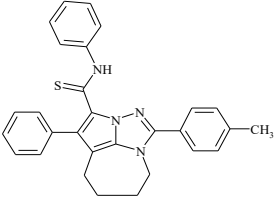
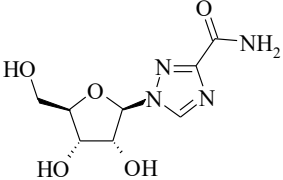
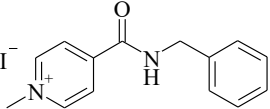
В Україні зареєстрована низка лікарських засобів, які порушують реплікацію вірусу, а саме: Амізон, Амантадин, Занамівір, Озельтамівір, Римантадин, Арбідол, та інші. Амізон має протизапальні та жарознижувальні властивості. Ефективність деяких препаратів ще не доведена, наприклад: Арбідол, Аміксин, Амізон, Кагоцел, Імунофан. Для дослідження противірусної дії як противірусного препарату порівняли обрану діючу речовину противірусного препарату Рибавірин, що має широкий спектр активності проти різних ДНК і РНК вірусів. Препарат має безліч протипоказань, серед яких: гіперчутливість, хронічна серцева недостатність, тяжка анемія, печінкова недостатність та інше.

Перспективним напрямом для створення нових препаратів є пошук біологічно активних речовин із противірусною активністю. Заміщені 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[сd]азулени привертають інтерес як можливі об'єкти хімічних перетворень і як потенційні біологічно активні речовини. Основним підходом до синтезу цих сполук є одержання відповідних четвертинних солей 5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепінію з подальшим їх обробленням лугом за умов реакції Чичибабіна.

В умовах експерименту сполука б а виявила високу противірусну активність щодо вірусу California/07/2009 (H1N1).

Таблиця 3.1

Противірусна активність феніламідів 1-(пара-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карбоніонової кислоти щодо вірусу FluA/H1N1 California/07/2009 .

	Структура	Тип вірусу	EC ₅₀ , мкг/мл	IC ₅₀ , мкг/мл	SI
6 а		Flu A (H1N1) California/07/2009	0.47	97	200
Рибавірин		Flu A (H1N1) California/07/2009	8.7	>320	>37
Амізон		Flu A (H1N1) California/07/2009	47	>100	>2.1

Примітки:

1. EC₅₀ - ефективна концентрація, що визначається з кривої доза/ефект і є концентрацією речовини, при якій ефект спостерігається для 50% популяції після проходження певного часу дії. Виражається у мкг/мл.
2. IC₅₀ – концентрація, при якій інгібування клітин речовиною складає 50 %. Виражається у мкг/мл.
3. SI – індекс селективності, що є показником ефективності препарату, і виражається співвідношенням IC₅₀ до EC₅₀.

Як впливає з результатів (табл. 3.1), противірусна активність феніламідів 1-(пара-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулен-3-

карботіонової кислоти (6 а) спостерігається за введення концентрації, меншої в 18,5 разів порівняно з Рибавірином, та в 10 разів – порівняно з Амізоном. Індекс селективності досліджуваної речовини становить $SI = 200$. Водночас у Рибавіріну $SI > 37$, а у Амізону $SI > 2,1$.

Заклучення. Постановка задачі

Досліджуючи протівірусну активність феніламідів 1-(*пара*-толіл)-4-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти щодо вірусу FluA/H1N1 California/07/2009 встановлено, що індекс селективності є набагато більшим ніж за Амізон та Рибавірін. Тому амід карботіонової кислоти є перспективним класом речовин для створення протівірусних лікарських препаратів.

ВИСНОВКИ

- Зроблено огляд наукової літератури синтезу протівірусної активності похідних тіопохідних гетероциклічних сполук.
- Проведено дослідження властивостей синтезованих сполук та проаналізованні одержанні результати щодо протівірусної ефективності синтезованих сполук.
- Підібрано методики синтезу нових похідних ариламідів 1-(*para*-толіл)-4-R-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-три-азацклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти.
- Проведено синтез нових ариламідів 1-(*para*-толіл)-4-R-5,6,7,8-тетрагідро - 2,2а,4а-три-азацклопента[сd] азулен-3-карботіонової кислоти.
- Досліджено фізико-хімічні властивості синтезованих речовин, їх практичний вихід, температури плавлення та спектральні властивості.
- Проведено дослідження на перевірку антивірусних властивостей нових похідних ариламідів 1-(*para*-толіл)-4-R-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-три-азацклопента[сd]азулен-3-карботіонової кислоти.
- Наукове консультування проведення експериментальної частини здійснено д.фарм. н, проф. Демченко А. М.. Матеріали дипломної роботи викладені на IV Міжнародній науково-практичній конференції “Медичні препарати для людини. Сучасні питання фармакотерапії та призначення ліків” та VII Міжнародній заочній науково-практичній конференції молодих учених «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії та фармації». Також у фаховому виданні з хімії та фармації («Фармацевтичний журнал»), та у Збірнику статей «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії та фармації» за матеріалами VII Міжнародної заочної науково-практичної конференції молодих учених та у тезах доповіді IV Міжнародній науково-практичній конференції.

- Результати досліджень можуть бути використані для проведення факультативних занять з хімії в закладах середньої освіти

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Moskaliuk V. D., Sydoruk A. S. Diahnostyka ta likuvannia hrypu: suchasni kliniko-patohenetychni aspekty // Infektsiini khvoroby. – 2016. – № 2 (84). – S. 5–14.
2. Demchenko S. A., Fedchenkova Yu. A., Sukhovieiev V. V., Demchenko A. M. Fenilamid(1-para-tolyl)-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,4-triazacyklopenta[cd]azulen-2-karbothionovoi kysloty, shcho proiavlialie antyvirusnu aktyvnist po vidnoshenniu do virusu Flu A H1N1 California/07/2009. Pat. № 135687 Ukrainy na korysnu model. № u 2019 01415. Zaiavl. 12. 02. 2019; Opubl. 10. 07. 2019, Biul. № 13/2019.
3. Demchenko S.A Synthesis and antiviral activity of 1- (para-tolyl) -4-aryl-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[c, d] azulene-3-carbothionic acid arylamides / Demchenko S.A ., Fedchenkova Y.A., Ivasenko A.M., Sukhoveev V.V., Demchenko A.M. // Pharmaceutical Journal. - 2019. - T. 74, vip. (6). - P. 33–42.
4. Collection of articles "Fundamental and applied research in modern chemistry and pharmacy" on the materials of the VII International Correspondence Scientific and Practical Conference of Young Scientists (Nizhyn, April 21, 2020) / general. ed. V.V Sukhoveeva. – Nizhyn: NDU. Nikolai Gogol, 2020. – P. 39–44.
5. Holubka O. S., Onyshchenko O. V., Mironenko A. P. Otsinka naslidkiv tiazhkykh form hrypu ta letalnosti sered osib hrup ryzyku v pandemichnomu sezoni 2009 - 2010 rokiv v Ukraini // Profilaktychna medytsyna.– 2013. – № 3–4 (21). – S. 55–58.
6. Viktorov O. P., Shyrobokov V. P., Matvieieva O. V. ta in. Protyvirusni likarski zasoby pry likuvanni hrypu: efektyvnist ta bezpeka // Ukr. med. chasopys. – 2010. – № 2 (76). – S. 7–12.
7. "Encarta on influenza". Archived from the original on 2009-10-29. Retrieved 2008-08-20.

8. Alexis Madrigal (April 26, 2010). "1889 Pandemic Didn't Need Planes to Circle Globe in 4 Months". Wired. Wired Science. Archived from the original on April 29, 2010. Retrieved April 28, 2010.
9. "1957-1958 Pandemic (H2N2 virus)". Centers for Disease Control and Prevention,. U.S. Department of Health & Human Services. Retrieved 4 April 2020.
10. Amizon [Elektronnyi resurs].
11. Effektivnost' Amizona v lechenii i profilaktike virusnyh infekcij (k 10-letiyu primeneniya preparata v klinicheskoy praktike) [Elektronnyi resurs].
12. Normatyvno-dyrektyvni dokumenty MOZ Ukrainy. Amizon. [Elektronnyi resurs].
13. Ribavirin – oficial'naya instrukciya po primeneniyu [Elektronnyi resurs].
14. Bartlett J. G. 2009 H1N1 Influenza – Just the Facts: What’s New and What .to Expect // Published: 23. 09. 2009.
15. Emergence of novel swine–origin influenza A (H1N1) virus in human. Novel swine–origin influenza A (H1N1) virus investigation team // The New England J. Med –2009.
16. Nishiura H, Castillo-Chavez C, Safan M, Chowell G. Transmission potential of the new influenza A (H1N1) virus and its age specificity in Japan. Eur Surveill. 2009 Jun 4;14(22).
17. Boelle PY, Bernillon P, Desenclos JC. A preliminary estimation of the reproduction ratio for new influenza A(H1N1) from the outbreak in Mexico, March–April 2009.
18. Lovelace Jr., Berkeley. "The coronavirus may be deadlier than the 1918 flu: Here's how it stacks up to other pandemics". CNBC. f NBCUniversal. Retrieved 25 April 2020.
19. Roos, Robert (April 13, 2005). "Vendor thought H2N2 virus was safe, officials say". CIDRAP. Archived from the original on 30 January 2019. Retrieved 12 February 2020.

20. Chapter Two : Avian Influenza by Timm C. Harder and Ortrud Werner Archived 2017-08-09 at the Wayback Machine from free on-line Book called Influenza Report 2006 which is a medical textbook that provides a comprehensive overview of epidemic and pandemic influenza.

21. Starling, Arthur E. (2006). Plague, SARS, and the story of medicine in Hong Kong. Hong Kong Museum of Medical Sciences Society. Hong Kong: Hong Kong University Press. ISBN 978-962-209-805-3. OCLC 68909495.

22. Bartlett J.G. 2009 H1N1 Influenza – Just the Facts: What’s New and What to Expect // Published: 09/25/2009.

23. Emergence of novel swine –origin influenza A (H1N1) virus in human. Novel swine–origin influenza A (H1N1) virus investigation team. The New England Journal of Medicine 2009; 10:1–10.

24. Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, et al. Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005-2009. N Engl J Med 2009;360:2616-2625.

25. Influenza A. (H1N1)-update 12. Geneva: World Health Organization, 2009. (Accessed May 26, 2009).

26. Jordan H, Mosquera M, Nair H, France A. Swine-origin influenza A (H1N1) virus infections in a school - New York City, April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58(Dispatch):1-3.

27. Blachere FM, Lindsley WG, Pearce TA, et al. Measurement of airborne influenza virus in a hospital emergency department. Clin Infect Dis 2009 January 9 (Epub ahead of print).

28. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Update: drug susceptibility of swine–origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009.

29. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. Am J Epidemiol 2008;167:775–785.

30. Update: infections with a swine-origin influenza A (H1N1) virus – United States and other countries, April 28, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:431–433.
31. CDC. Swine influenza A (H1N1) infection in two children-southern California, March-April 2009. *MMWR* 2009;58:400–402.
32. Sheu TG, Deyde VM, Okomo-Adhiambo M, et al. Surveillance for neuraminidase inhibitor resistance among human influenza A and B viruses circulating worldwide in 2004–2008. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3284–3292.
33. Lackenby A, Hungnes O, Dudman SG, et al. Emergence of resistance to oseltamivir among influenza A (H1N1) viruses in Europe. *Euro Surveill* 2008;13(5).
34. Deyde VM, Okomo-Adhiambo M, Sheu TG, et al. Pyrosequencing as a tool to detect molecular markers of resistance to neuraminidase inhibitors in seasonal influenza A viruses. *Antiviral Res* 2009;81:16–24.
35. Lackenby A, Democratis J, Siqueira MM, Zambon MC. Rapid quantitation of neuraminidase inhibitor drug resistance in influenza virus quasispecies. *Antivir Ther* 2008;13:809–20.
36. CDC. Influenza activity–United States and worldwide, 2007–08 season. *MMWR* 2008;57:692–7.
37. He G, Qiao J, Dong C, He C, Zhao L, Tian Y. Amantadine-resistance among H5N1 avian influenza viruses isolated in northern China. *Antiviral Res* 2008;77:72–6.
38. Krumbholz A, Schmidtke M, Bergmann S, et al. High prevalence of amantadine resistance among circulating European porcine influenza A viruses. *J Gen Virol* 2009;90(Pt 4):900–8.
39. Dharan NJ, Gubareva LV, Meyer JJ, et al. Infections with oseltamivir-resistant influenza A (H1N1) virus in the United States. *JAMA* 2009;301:1034–41.

40. Hauge SH, Dudman S, Borgen K, Lackenby A, Hungnes O. Oseltamivir-resistant influenza viruses A (H1N1), Norway, 2007–08. *Emerg Infect Dis* 2009;15:155-62.
41. Meijer A, Lackenby A, Hungnes O, et al. Oseltamivir-resistant influenza virus A (H1N1), Europe, 2007–08 season. *Emerg Infect Dis* 2009;15:552–60.
42. Besselaar TG, Naidoo D, Buys A, et al. Widespread oseltamivir resistance in influenza A viruses (H1N1), South Africa. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1809–10.
43. Vincent AL, Ma W, Lager KM, Janke BH, Richt JA. Swine influenza viruses: a North American perspective. *Adv Virus Res* 2008;72:127–54.
44. Vincent AL, Swenson SL, Lager KM, Gauger PC, Loiacono C, Zhang Y. Characterization of an influenza A virus isolated from pigs during an outbreak of respiratory disease in swine and people during a county fair in the United States. *Vet Microbiol* 2009; online publication ahead of print.
45. Newman AP, Reisdorf E, Beinemann J, et al. Human case of swine influenza A (H1N1) triple reassortant virus infection, Wisconsin. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1470-2.
46. Vincent AL, Ma W, Lager KM, Janke BH, Richt JA. Swine influenza viruses: a North American perspective. *Adv Virus Res* 2008;72:127–54.
47. Vincent AL, Swenson SL, Lager KM, Gauger PC, Loiacono C, Zhang Y. Characterization of an influenza A virus isolated from pigs during an outbreak of respiratory disease in swine and people during a county fair in the United States. *Vet Microbiol* 2009; online publication ahead of print.
48. Newman AP, Reisdorf E, Beinemann J, et al. Human case of swine influenza A (H1N1) triple reassortant virus infection, Wisconsin. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1470–2.
49. CDC. Swine Influenza A (H1N1) Infection in Two Children—Southern California, March–April 2009. *MMWR* 2009;58:400–2.

50. CDC. Swine influenza A (H1N1) infections—California and Texas, April 2009. *MMWR* 2009;58:437–9.
51. CDC. Update: infections with a swine-origin influenza A (H1N1) virus—United States and other countries, April 28, 2009. *MMWR* 2009;58:433–4.
52. CDC. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR* 2008;57(No. RR-7).
53. CDC. Update: swine-origin influenza A (H1N1) virus—United States and other countries. *MMWR* 2009;58:421.
54. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;361. [E-pub ahead of print].
55. World Health Organization. Situation updates—influenza A (H1N1). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009. Available at <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/updates/en/index.html>.
56. Bridges BB, Katz JM, Levandowski RA, Cox, NJ. Inactivated influenza vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. *Vaccines*. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008:260–309.
57. CDC. Swine influenza A (H1N1) infection in two children—Southern California, March–April 2009. *MMWR* 2009;58:400–2.
58. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009. Available.
59. CDC. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR* 2008;57(No. RR-7).
60. Akinnusi ME, Pineda LA, El Solh AA. Effect of obesity on intensive care morbidity and mortality: a meta analysis. *Crit Care Med* 2008;36:151–8.

61. Hanshaoworakul W, Simmerman JM, Narueponjirakul U, et al. Severe human influenza infections in Thailand: oseltamivir treatment and risk factors for fatal outcome. *PlosMed* 2009;4:e6051.
62. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. Seasonal influenza in adults and children—diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:1003–32.
63. Abdel-Ghafar AN, Chotpitayasunohdh T, Gao Z, et al. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med* 2008;358:261–73.
64. Deyde VM, Gubareva LV. Influenza genome analysis using pyrosequencing method: current applications for a moving target. *Expert Rev Mol Diagn* 2009;9:493–509.
65. World Health Organization. CDC pyrosequencing assay to detect H275Y mutation in the neuraminidase of novel A (H1N1) viruses.
66. CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR* 2009;58(No. RR-8).
67. Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis* 2009;9:493-504.
68. CDC. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *MMWR* 2000(No. RR-10).
69. World Health Organization. Pandemic (H1N1) 2009. Update 60. Laboratory-confirmed cases of pandemic (H1N1) 2009 as officially reported to WHO by states parties to the IHR (2005) as 31 July 2009.

70. Sheu TG, Deyde VM, Okomo-Adhiambo M, et al. Surveillance for neuraminidase inhibitor resistance among human influenza A and B viruses circulating worldwide in 2004-2008. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3284-92.
71. CDC. Use of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine. *MMWR* 2009;58(No. RR-10).
72. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009;374:451-8.
73. CDC. Update: novel influenza A (H1N1) virus infection-Mexico, March-May, 2009. *MMWR* 2009;58:585-9.
74. CDC. Neurologic complications associated with novel influenza A (H1N1) virus infection in children-Dallas, Texas, May 2009. *MMWR* 2009;58:773-8.
75. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, CDC. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605-15.
76. CDC. Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR* 2009;58:521-4.
77. Nishiura H, Castillo-Chavez C, Safan M, Chowell G. Transmission potential of the new influenza A (H1N1) virus and its age-specificity in Japan. *Eurosurveillance* 2009;14:1-4.
78. CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR* 2009;58(No. RR-8).
79. CDC. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR* 2008;57(No. RR-7).
80. CDC. Use of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine. *MMWR* 2009;58(No. RR-10).

81. Finelli L, Fiore A, Dhara R, et al. Influenza-associated pediatric mortality in the United States: increase of *Staphylococcus aureus* coinfection. *Pediatrics* 2009;122:805-11.
82. CDC. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2005. *MMWR* 2005;54(No. RR-8).
83. CDC. Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for detection of novel influenza A (H1N1) virus-United States, 2009. *MMWR* 2009;58:826-9.
84. US Department of Health and Human Services. Federal plans to monitor immunization safety for the pandemic H1N1 influenza vaccination program. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 2009
85. Vellozzi C, Burwen DR, Dobardzic A, Ball R, Walton K, Haber P. Safety of trivalent inactivated influenza vaccines in adults: background for pandemic influenza vaccine safety monitoring. *Vaccine* 2009;27:2114-20.
86. Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, et al. Response after one dose of a monovalent influenza A (H1N1) 2009 vaccine-preliminary report. *N Engl J Med* 2009;361.
87. CDC. Use of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR* 2009;58(No. RR-10).
88. Anthony King: What four coronaviruses from history can tell us about covid-19, on: *New Scientist*, 29 April 2020.
89. CDC. National Influenza Vaccination Week-January 10--16, 2010. *MMWR* 2010;58(51&52);1444.
90. CDC. Influenza vaccination coverage among children and adults-United States, 2008-09 season. *MMWR* 2009;58:1091-5.
91. CDC. Vaccination coverage estimates from the National Health Interview Survey: United States, 2008. Updated July 22, 2009.

92. Finelli L, Fiore A, Dhara R, et al. Influenza-associated pediatric mortality in the United States: increase of *Staphylococcus aureus* coinfection. *Pediatrics* 2008;122:805-11.
93. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009;374:451-8.
94. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA, California Pandemic (H1N1 Working Group. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med* 2010;362:27-35.
95. CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines---recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR* 2009;58(No. RR-8):26.
96. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009;361:1935-44.
97. Henderson DA, Courtney B, Inglesby TV, et al. Public health and medical responses to the 1957-58 influenza pandemic. *Biosecur Bioterror* 2009;7:265-73.