

Міністерство освіти і науки України  
Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

Факультет природничо-географічних і точних наук

Кафедра хімії та фармації

Хімія  
(102Хімія)

### КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на здобуття освітнього ступеня бакалавра

на тему “ Синтез та властивості похідних 1,3-діарил-1-(6,7,8,9- тетрагідро-5H-[1,2,4] триазоло[4,3-а]азепін-3-іл-метил)сечовини”

студентки Паламарчук Юлії Олегівни

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

Науковий консультант: д.фарм.н.,  
проф. Демченко А.М.

Рецензент

Допущено до захисту

В.о.зав. каф.хімії та фармації д.хім.н.,проф.Суховесв В.В.

## ЗМІСТ

Вступ.....	2
<b>РОЗДІЛ I. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА АЗЕПІНІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ</b>	
<b>(огляд літератури)</b>	
1.1. Загальна характеристика азепінів.....	6
1.2. Одержання та хімічні властивості азепіну та його похідних.....	11
1.3. Біологічна активність похідних азепінів.....	16
1.4. Заключення. Постановка задачі.....	21
<b>РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b>	
2.1. Загальнонаукові методи досліджень.....	22
2.2. Спеціальні методи досліджень.....	22
<b>РОЗДІЛ III. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ АЗЕПІНІВ</b>	
3.1. Зальні методи синтезу 1,3-діарил-1-(6,7,8,9-тетрагідро-5 <i>H</i> - [1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i> ]азепін-3-їл-метил)сечовини.....	26
3.2. Експериментальна хімічна частина.....	28
3.3. Коефіцієнти ліофільності одержаних сполук.....	35
3.4. Вивчення фармакологічної активності синтезованих речовин.....	37
3.5. Анксіолітична та протиконвульсійна активність похідних 3-(4- метоксифеніл)-1-феніл-3-({5 <i>H</i> ,6 <i>H</i> ,7 <i>H</i> ,8 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -[1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i> ] азепін-3-їл}метил)сечовини.....	41
3.6. Визначення токсичності синтезованих речовин.....	42
<b>РОЗДІЛ IV. ТЕХНІКА БЕЗПЕКИ ПРИ РОБОТІ З РОЗЧИННИКАМИ ТА ВИХІДНИМИ РЕЧОВИНАМИ</b>	
4.1. Вимоги до роботи з розчинниками.....	44
ВИСНОВКИ.....	45
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	46

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Експериментальні дані, щодо хімії семичленних гетероциклів відомі давно. Але активне вивчення та дослідження їх похідних характерне лише для останніх десятиріч. Можна відмітити дві основні причини підвищеного інтересу дослідників до цих гетероциклів в даний час. По-перше, деякі похідні семичленних гетероциклів є цінними та перспективними лікарськими препаратами, по-друге, ці сполуки зручні об'єкти для тлумачення проблем ароматичності гетероциклів. Азепіни знаходять широке застосування в медичній практиці в якості психотропних препаратів різного характеру дії. Бензазепіновий цикл є основним фрагментом ряду алкалоїдів. Тому синтез і вивчення реакційної здатності, стереохімії і практично корисних властивостей похідних азепінів є актуальним завданням сьогодення.

**Мета роботи:** саме синтез похідних 1,3-діарил-1-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-їл-метил)сечовини та дослідження їх деяких практично корисних властивостей.

### *Завдання дослідження:*

1. Здійснити огляд наукової літератури стосовно синтезу та противірусної активності заміщених сечовини;
2. Провести дослідження деяких властивостей синтезованих сполук;
3. Проаналізувати одержані результати щодо противірусної ефективності синтезованих сполук та відібрати перспективні речовини;
4. Розглянути залежність: структура-фармакологічна активність синтезованих сполук.

**Об'єкт дослідження:** похідні 1,3-діарил-1-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-їл-метил)сечовини.

**Предмет дослідження:** дослідження властивостей похідних 1,3-діарил-1-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-їл-метил)сечовини.

**Наукова новизна одержаних результатів.** При виконанні дослідження одержані невідомі в науковій літературі похідні 1,3-діарил-1-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-їл-метил)сечовини. *In silico* встановлена саме залежність імовірної фармакологічної активності даних досліджуваних сполук від їх будови. Також, досліджено токсичність похідних 1,3-діарил-1-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-їл-метил)сечовини методами QSAR. Доведено, що синтезовані сполуки мають практичний інтерес щодо пошуку нових фармакологічно-активних речовин.

**Особистий внесок дослідника.** Наукова консультація була проведена з керівником Федченковою Ю.А. та науковим консультантом Демченко А.М. Особистий внесок в наукову консультацію з експериментальної частини здійснював науковий консультант Демченко А.М. Особисто автором було здійснено пошук та огляд наукової літератури згідно з теми дипломної роботи. Дослідником безпосередньо виконана саме експериментальна частина роботи. Ідея цієї розробки належить в першу чергу науковому керівнику. Обговорення результатів дослідження та формування структури роботи, а також саме формулювання висновків дипломної роботи безпосередньо проводились разом із керівником.

**Апробація результатів досліджень.** Результати, які були отримані внаслідок проведеної роботи, доповідалися та були обговорені на IV Міжнародній науково-практичній конференції: “Медичні препарати для людини. Сучасні питання фармакотерапії та призначення ліків” .

**Методи дослідження:** для виконання нами поставлених завдань даної дипломної роботи нами були застосовані синтетичні, спектральні, порівняльні, а також, програмного моделювання, безпосередньо прогнозування фармакологічної активності, а також статистичні методи досліджень.

**Публікації.** За матеріалами дипломного дослідження опубліковано одні тези доповідей.

**Структура і обсяг дипломної роботи.** Робота викладена на сторінках і включає вступ, чотири розділи, висновки та список використаних джерел. У

першому розділі розповідається про загальну характеристику азепінів, способи їх одержання, а також хімічні властивості, синтез їх похідних та біологічні властивості. У другому розділі описані загальнонаукові та спеціальні методи дослідження. Третій розділ присвячено безпосередньо саме синтезу нових похідних 1,3-діарил-1-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]азепін-3-їл-метил)сечовини, а також досліджено їх деяких фізико-хімічних властивостей, фармакологічної активності та токсичності. У четвертому розділі йдеться про техніку безпеки при роботі в хімічній лабораторії.

# РОЗДІЛ І. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА АЗЕПІНІВ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ (огляд літератури)

## 1.1. Загальна характеристика азепінів

Азепін – семичленний гетероцикл з одним гетероатомом Нітрогену. Залежно від положення атому Нітрогену по відношенню до подвійного зв'язку азепін можна відобразити у вигляді наступних ізомерів (див. Рис. 1.1) [1]:

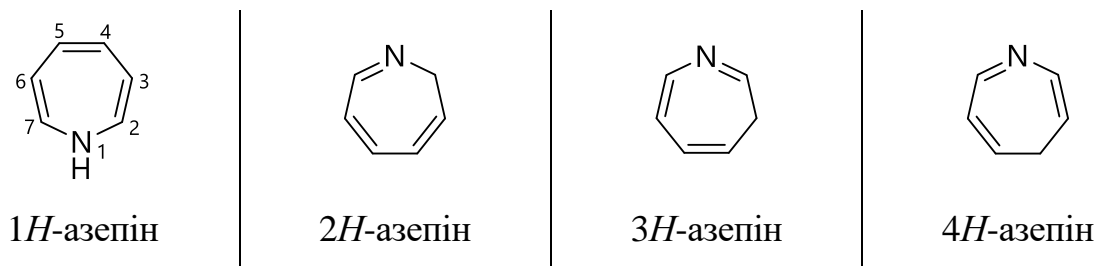


Рис. 1.1. Ізомери азепіну, залежно від положення Нітрогену до подвійного зв'язку.

Нумерація починається з атому Нітрогену. Положення подвійних зв'язків позначаються атомами Гідрогену  $1H$ ,  $2H$  тощо, які відповідають насиченим атомам Карбону та Нітрогену в циклі [2, 3].

Незаміщені, за атомом Нітрогену,  $1H$ -азепіни зустрічаються досить рідко, оскільки вони легко трансформуються в  $3H$ -ізомери і при одержанні останніх, їх часто розглядають як нестійкі проміжні сполуки. Стійкість  $1H$ -азепінів підвищується наявністю у положенні 1 електронакцепторних замісників [4]. Стійкість інших ізомерів зменшується у ряду [5, 6]:



Досить рідкими є  $4H$ - і  $3H$ -азепіни, які не мають замісника у положенні 2; ще більш рідкісними є  $2H$ -азепіни, хоча для них відомі бензопохідні [5].

Сучасні методи дослідження (УФ-,  $^1H$ -ЯМР-,  $^{13}C$ -ЯМР-спектроскопія) підтверджують структуру азепінів: для  $1H$ - [4, 7, 8],  $3H$ - [7–13] і  $4H$ -азепінів [6, 7, 14].

Особливістю хімії  $1H$ -азепіну є його здатність до азепін-норкарадієнової валентної ізомерії (див. Схему 1.1) (a) і (b) [4, 15].

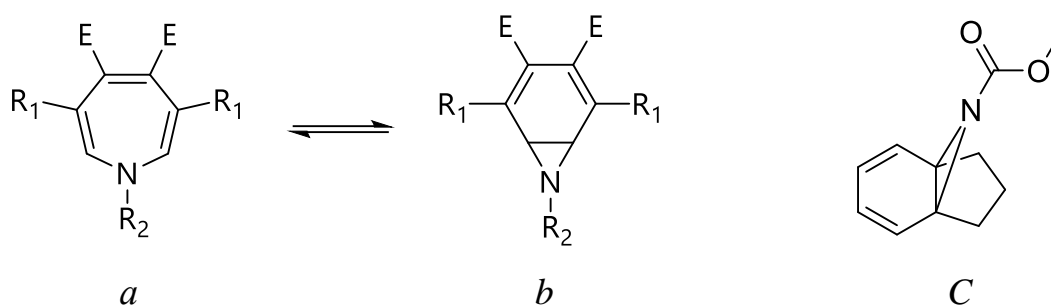


Схема 1.1. Азепін-норкарадієнова валентна ізомерія

За літературними даними є відомості про дослідження, де показано перетворення  $1H$ -азепіну, що містить триметиленовий місток у положеннях 2 і 7, у сполуку із імінобензеновою або азаноркарадієною структурою (с). Пізніші дослідження показали, що сполука (а,  $R_1 = \text{Ph}$ ,  $R_2 = n\text{-тозил}$ ,  $E = \text{CO}_2\text{Me}$ ), за кімнатної температури, являє собою суміш азепіну (а) і імінобензену (b) у співвідношенні 97:3, а біциклічний ізомер стабілізований електронакцепторними групами [16]. Вченими досліджено ізомерію  $4H$ -азепіну і азаноркарадієну та доведено, що структура  $4H$ -азепіну більш енергетично вигідна ніж його біциклічний ізомер [17].

За літературними даними є відомості про дослідження, де доведено ізоелектронність азепінів щодо аніону циклогептатриєну, який не виявляє ароматичних властивостей і, згідно квантовомеханічних розрахунків, має полієновий характер [4, 8, 17]. Тобто, локалізація  $\pi$ -електронів біля атому Нітрогену і двократного зв'язку з невеликою тенденцією до делокалізації. Крім того, авторами з Америки було досліджено, що молекула азепіну непланарна, тобто існує у вигляді конформації "ванна" [3, 17]. Рентгеноструктурні дослідження показали, що у похідних  $1H$ -азепіна атоми  $C^2$ ,  $C^3$ ,  $C^6$  і  $C^7$  розміщені в одній площині, з відхиленням не більше 0,002 нм, а  $N^1$ ,  $C^4$  і  $C^5$  відхиляються від площини на 0,060, 0,058 і 0,054 нм. При цьому зовнішні фактори не впливають на лабільність азепінового циклу, конформаційні зміни проходять у трьох напрямках. Перший напрямок – перехід конформації "ванна" азепінового циклу в іншу( див. Схему 1.2) :

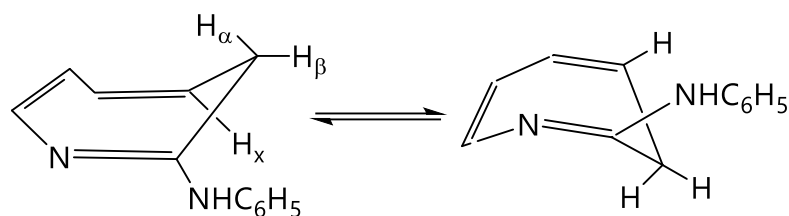


Схема 1.2. Конформаційні зміни

Підтвердити існування обох конформації можливо лише за допомогою ЯМР-спектроскопії (наявність дублетів 1,74 і 3,64 м.д.) при температурі  $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ . За стандартних умов неможливо зафіксувати існування цих конформацій, оскільки утворюється "рацемат" обох конформацій (наявність одного дублету 2,80 м.д.).

Другий напрямок конформаційних змін відбувається одночасно з першим перетворенням і пов'язаний з інверсією атому Нітрогену азепінового кільця. Такий напрямок конформаційних змін особливо помітний при наявності замісника на атомі Нітрогену.

Третій напрямок перетворень є наслідком першого: асиметричність семичленного кільця, за низьких температур, призводить до нерівноцінності атомів  $\text{H}^{\alpha}$  і  $\text{H}^{\beta}$ . Підвищення температури призводить до більшого зростання нерівноцінності цих атомів [4, 8, 17].

Крім вище описаних властивостей азепінів, слід відмітити і валентну таутомерію цих сполук (див. Рис. 1.2) [3]:

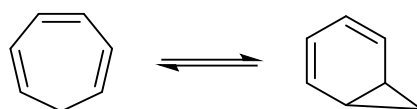


Рис.1.2. Валентна таутомерія

Але, якщо для вуглеводнів та їх гетероциклічних аналогів наявність валентної таутомерія моноцикл-біцикл встановлено, то у випадку азепінів не встановлено, чи існує азепінова структура в рівновазі із N-норкарадієною (див. Рис. 1.3):

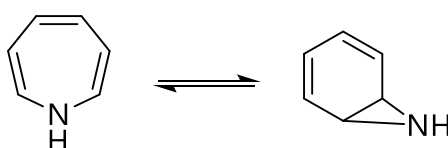


Рис. 1.3. Азепінова структура в рівновазі з N-норкарадієною



Наприклад, 1,4-циклоприєднання тетраціанетилену до N-карбоалкоксиазепіну відбувається лише при наявності азепінової структури, а не N-норкарадієнової ( див. Рис. 1.4) [3]:

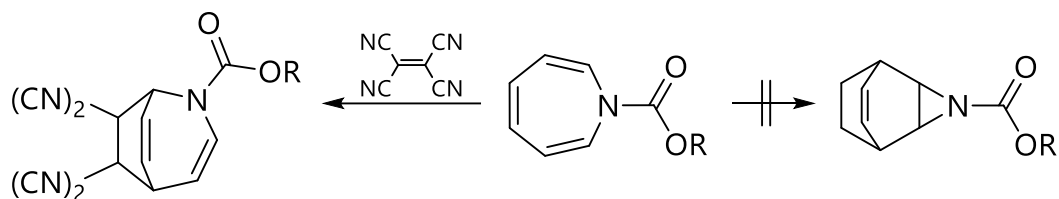


Рис. 1.4. 1,4-циклоприєднання тетраціанетилену до N-карбоалкоксиазепіну

Але, за літературними даними наведено приклади перетворень N-тозил-4,5-біс(метоксикарбоніл)азепіну, в яких утворюються продукти, що вказують на існування N-норкарадієнової структури (див. Рис. 1.5):

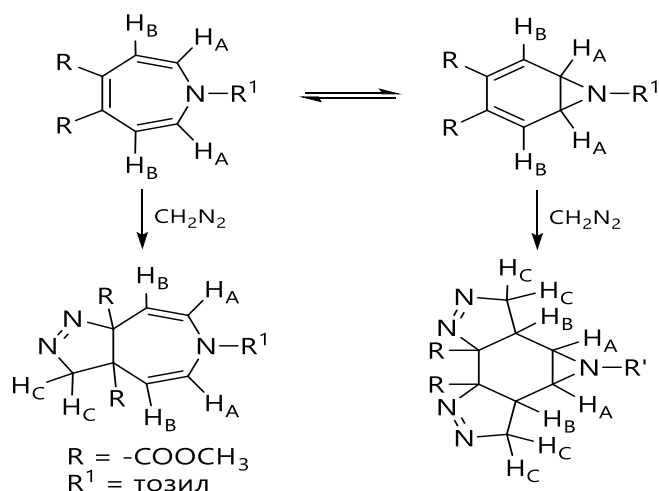


Рис. 1.5 Перетворення N-тозил-4,5-біс(метоксикарбоніл)азепіну

Дією диметилового естеру ацетилендикарбонової кислоти на 2-етоксиндол одержано похідне азепіну 2-етокси-3,4-діацетокси-3*H*-бенз[*f*]-азепін (див. Рис. 1.6):

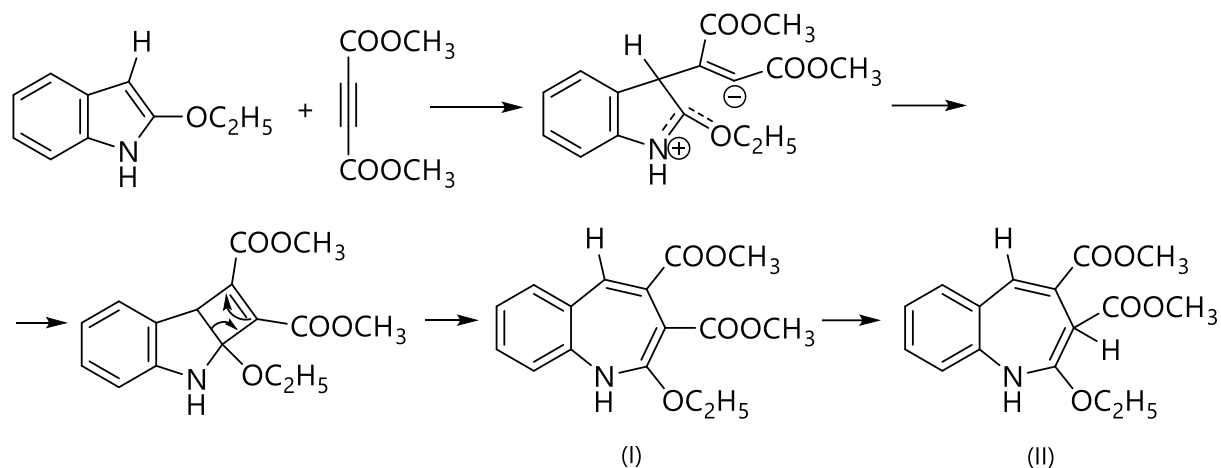


Рис. 1.6. Одержання похідного азепіну 2-етокси-3,4-діацетокси-3*H*-бенз[*f*]-азепін

Даний механізм підтверджено дослідженнями взаємодії естеру ацетиленкарбонової кислоти з циклічними енамінами. Будова сполуки (II) підтверджено методами ІЧ- і ЯМР-спектроскопії. Лужним гідролізом бензазепіну (II) з наступним підкисленням відбувається утворення 3*H*-бенз[*f*]-азепін-2-он-4-карбонової кислоти (див. Рис. 1.7):

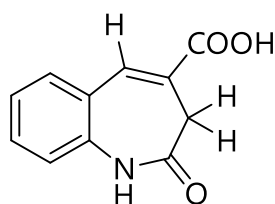


Рис. 1.7. 3*H*-бенз[*f*]-азепін-2-он-4-карбонової кислоти

Останнім часом похідні азепінів знайшли широке застосування у фармакології. В основному вони виявляють антидепресивну, імпульсну дію на психіку людини (Іміпрамін, Опіпрамол) [18, 19] (див. Рис. 1.8):

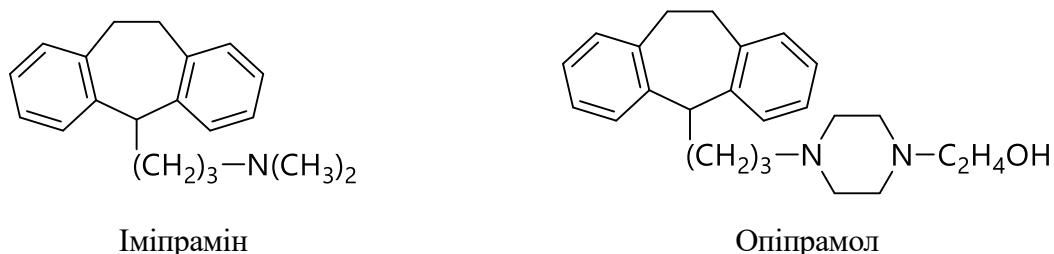


Рис. 1.8. Похідні азепінів Іміпрамін та Опіпрамол

## 1.2. Одержання та хімічні властивості азепіну та його похідних

Загальні методи синтезу 1*H*-азепінів наведені на схемі ( див. Схему 1.3).

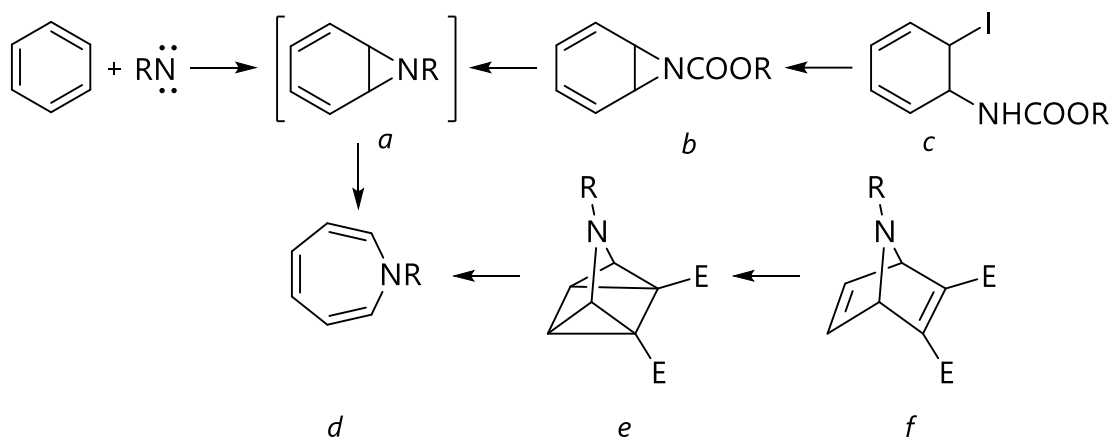


Схема 1.3. Загальні методи синтезу 1*H*-азепінів

Перші спроби одержання 1*H*-азепінів пов'язані з розширенням циклу азаноркарадієну (*a*), що утворений взаємодією бензену із синглетним етоксикарбонілнітреєм :N:CO<sub>2</sub>Et. [20]. Останній одержують термічним або фотолітичним розкладом, що каталізується основами (*a*) [21]. Відновлення 1-етоксикарбоніл-1*H*-азепіну (11, R = CO<sub>2</sub>Et) до N-етоксикарбонілпергідроазепіну проводять у присутності PdH<sub>2</sub> [22]. Але ці методи обмежені утворенням похідних 1*H*-азепінів, що мають на атомі Нітрогену електронакцепторні замісники. Дані замісники стабілізують цикл, у наслідок зменшення електронної густини на полієновій системі. Крім того, у більшості випадків, приєднання нітренив до монозаміщених бензену відбувається нерегіоспецифічно. При цьому утворюється суміш ізомерних азепінів, які досить важко розділити [23]. Наявність об'ємних замісників, наприклад *трет*-бутилу, зумовлює деяку регіоспецифічність [24].

Азепіновий цикл, як полієнова система, повинен легко вступати в реакцію електрофільного приєднання. Але, дані квантовомеханічних розрахунків розподілу електронної густини свідчать про малу реакційну здатність подвійних зв'язків в азепіні (див. Схему 1.4) :

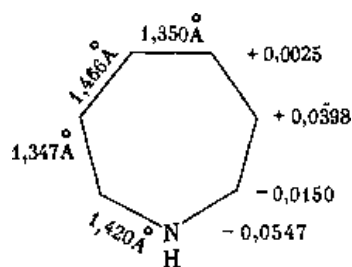


Схема 1.4 Реакційна здатність подвійних зв'язків в азепіні

Ймовірно, спостерігається індуктивний ефект атома Нітрогену, що викликає зсув електронної густини в кільці, який дезактивує подвійні зв'язки. Довести експериментальним шляхом інертність подвійних зв'язків у *1H*-азепінів дещо утруднено, оскільки незаміщений по атому Нітрогену *1H*-ізомер нестабільний і швидко трансформується в *3H*-ізомер за рахунок невеликого виграшу в енергії делокалізації  $\pi$ -електронів кільця (0,96 кДж/моль) (див. Схему 1.5) [24]:

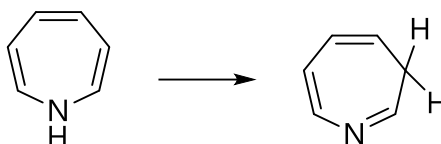
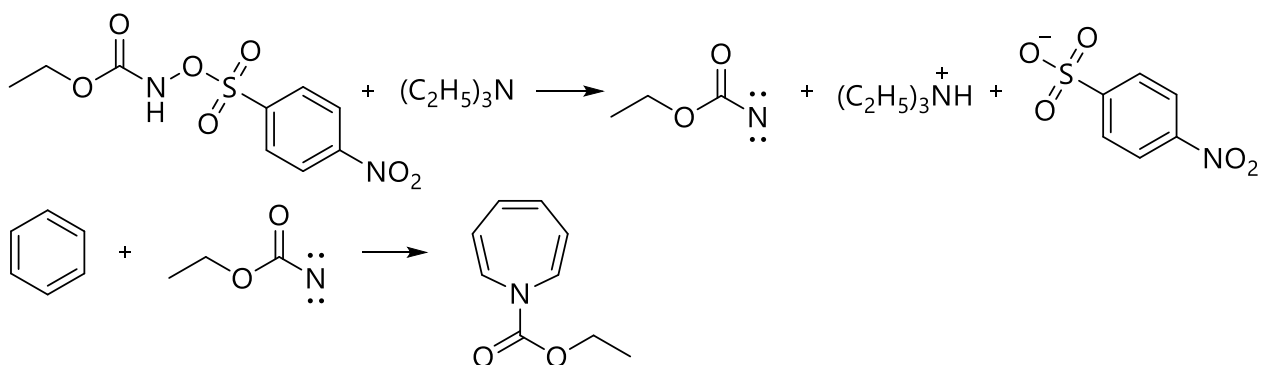


Схема 1.5. Інертність подвійних зв'язків у *1H*-азепінів

Стабільність *3H*-азепінів підтверджена експериментальним шляхом, оскільки вони стабілізовані замісниками у 2 положенні. Подвійний зв'язок N1–C2 у *3H*-азепінах чутливий до приєднання. Підтвердженням цього є заміщення 2-етоксигрупи в *3H*-азепіні на аміногрупу, за механізмом приєднання–відщеплення. Незаміщені *3H*-азепіни не одержано [22–24].

Серед усіх відомих способів одержання азепінів найбільш цікавими є реакції  $\alpha$ -елімінування нітреноу з бенzenом і розширення дигідропіридинового кільця до азепінового.  $\alpha$ -Елімінування нітреноу з бенzenом проходить у дві стадії:

- На першій стадії спочатку утворюється синглетний нітрен. Наприклад, шляхом лужного розкладу N-(*p*-нітробензолсульфокси)уретану;
- Синглетний нітрен взаємодіє з бенzenом, з утворенням N-карбоетоксіязепіну ( див. Рис. 1.9) :

Рис. 1.9.  $\alpha$ -Елімінування нітрєну з бензенєм

Азепіновий цикл, на прикладі 3,5-дикарбометокси-2,6-диметил-2-тозилокси-метил-1,2-дигідропіридину, одержано при розширенні дигідропіридинового кільця (див. Рис 1.10) :

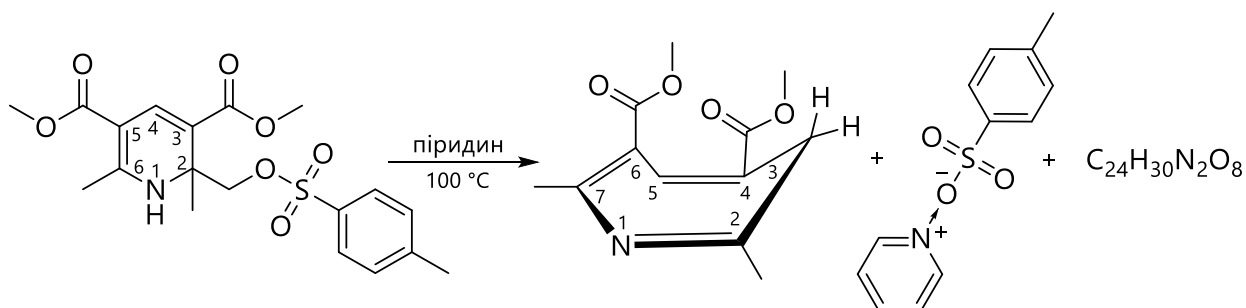


Рис. 1.10. Одержання 3,5-дикарбометокси-2,6-диметил-2-тозилокси-метил-1,2-дигідропіридину

Відновленням N-карбоетоксіязепіну  $\text{LiAlH}_4$  при  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  одержано N-метилолазепін ( див. Рис. 1.11) :

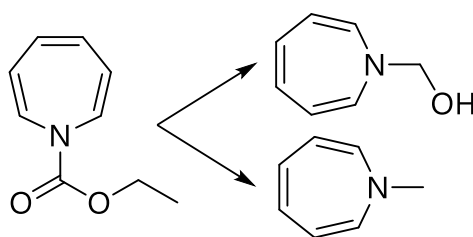


Рис. 1.11. Одержання N-метилолазепіну

Азепінове кільце утворюється як результат взаємодії 2-феніл-1-азирину із 2,5-диметил-3,4-дифенілциклопентадієноном ( див. Рис. 1.12).

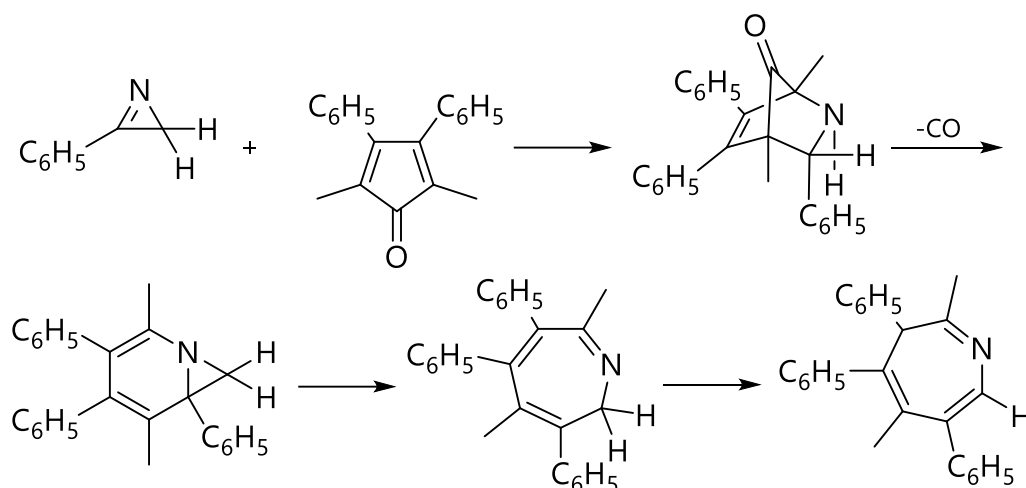


Рис. 1.12. Утворення азепінового кільця.

Механізм реакції описується циклоприєднанням за Дільсом-Альдером з утворенням аддукту, який хелетропно фрагментується з утворенням азаноркарадієну.

Інший приклад циклоприєднання за Дільсом-Альдером – реакція 1,3,4-триазину з циклопропеном – призводить до утворення азепінового циклу ( див. Рис. 1.13) :

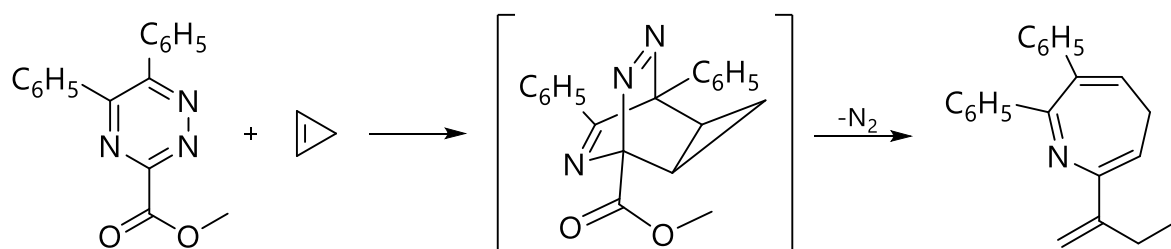
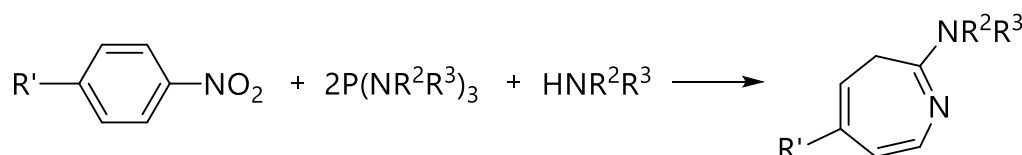


Рис. 1.13. Утворення азепінового циклу за Дільсом-Альдером.

Досить цікавим є синтез азепінів із *para*-похідних нітробензену і діетиламіну в присутності трифеніл- або трибутилфосфіну (див. Рис. 1.14) :

Рис. 1.14. Синтез азепінів із *para*-похідних нітробензену і діетиламіну

Ученими з США було описано одержання 7-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2*H*-азепіну взаємодією *N*-циклогексиліденгідроксиламіну з бензолсульфоніл-хлоридом при  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  у метанолі ( див. Рис. 1.15) [25] :

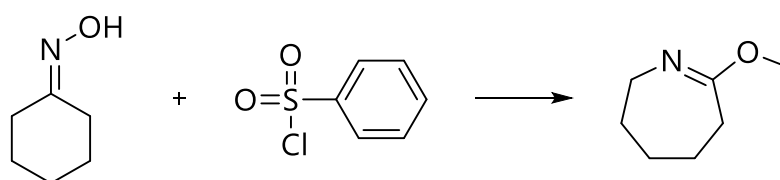


Рис. 1.15. Одержання 7-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-азепіну

Взаємодією азепан-2-ону з диметилсульфатом та бенzenом у хлороформі одержано 7-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-азепін ( див. Рис. 1.16) [25]:

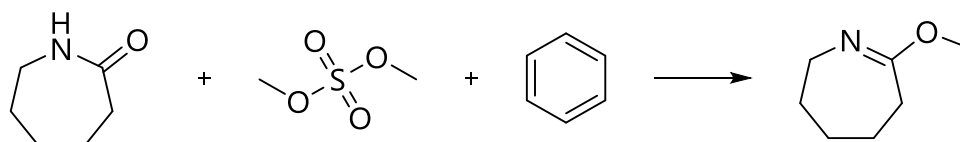


Рис. 1.16. Одержання 7-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-азепін

Реакцією метанолу із 7-хлор-3,4,5,6-тетрагідро-2H-азепіном у хлороформі одержано 7-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-азепін ( див. Рис. 1.17) [26] :

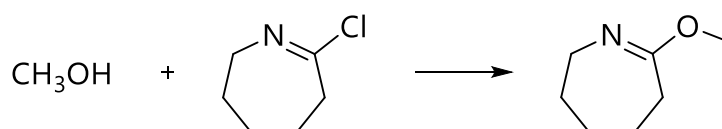


Рис. 1.17. Одержання 7-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-азепін

Синтезом азепан-2-ону з диметилсульфатом у хлороформі одержано 7-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-азепін (див. Рис. 1.18) [27] :

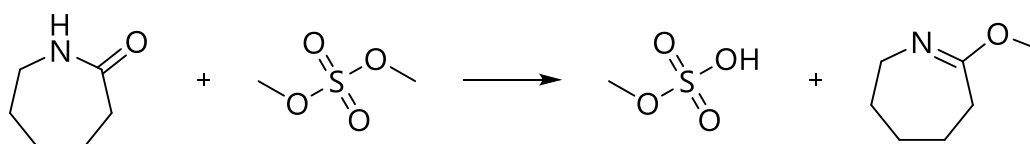


Рис. 1.18. Одержання 7-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-азепін

Є відомості про дослідження, де описано взаємодію метанолу з N-циклогексиліденгідроксиламіном у ацетонітрилі при 80 °C з утворенням азепан-2-он і 7-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-азепін (див. Рис. 1.19) [28]:

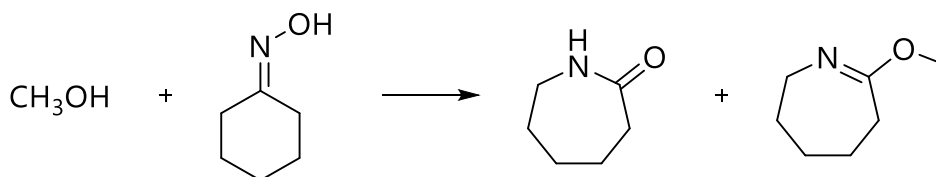


Рис. 1.19. Утворення азепан-2-он і 7-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-азепін

Перетворенням 3-(1-метоксициклогексил)-2λ-4-триаз-1-ін на цеолітових каталізаторах при 370–380 °С або у бензені одержано 7-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2*H*-азепін ( див. Рис. 1.20) [29, 30, 31] :

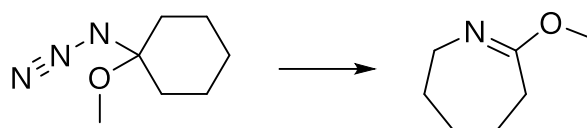


Рис. 1.20. Одержання 7-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2*H*-азепін

Взаємодією 7-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2*H*-азепіну з формогідразидом у метанолі або у тіолі IX на Ra-Ni каталізаторі одержано 5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін ( див. Рис. 1.21) [32, 33] :

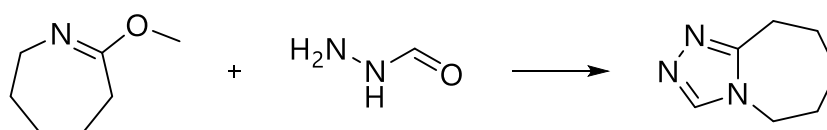


Рис. 1.21. Одержання 5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін

### 1.3. Біологічна активність похідних азепінів

На сьогодні у клінічній практиці використовуються біля 30 лікарських препаратів, що є похідними азепіну, ефективність яких обумовлена їх взаємодією із бензодіазепіновими рецепторами ЦНС, що посилюють гальмівний вплив гамма-аміномасляної кислоти на міжнейрональний зв'язок. Серед таких препаратів можна виділити: діазепам ("Апаурин", "Ассівал", "Валіум", "Реланіум", "Реліум", "Седуксен", "Сибазон", діаземульс, стесолід), флюнітразепам (Нурподорм, Нурноседон, Narcozer, Primum, Rohipnol, Sedex, Valsera, Roofies), лоразепам («Атіван» і «Теместа»), мідазолам (гіпновел, дормікум, добралам, фульсед), клоназепам (рivotрил, клоноптин), хлордіазепоксид (лібріум) [34 - 39]. В анестезіології широкого застосування набули мідазолам, діазепам і лоразепам [40].

За літературними даними є відомості, де описано та порівняно противірусну активність похідних 1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-іл)-3-арил-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-3*H*-імідазо[1,2-*a*]азепінію з відомими противірусними препаратами Рибавірин і Амізон (див. Рис. 1.22) [41]:



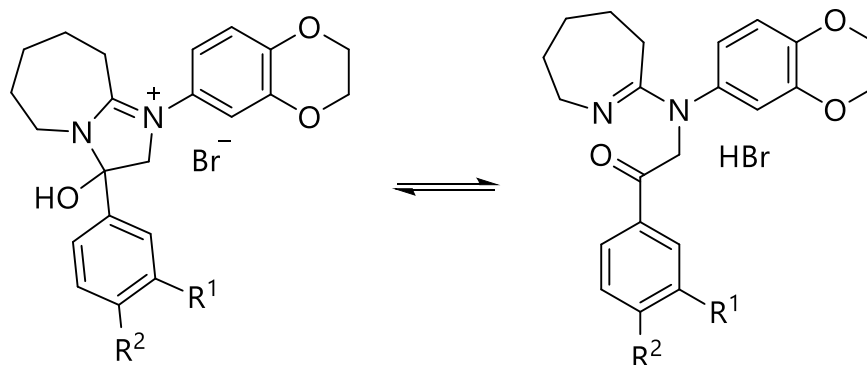


Рис. 1.22. Порівняння противірусної активності

$R = R^1 = H$ ;  $R = F$ ,  $R^1 = H$ ;  $R = Cl$ ,  $R^1 = H$ ,  $R = Br$ ,  $R^1 = H$ ;  $R = OC_2H_5$ ,  $R^1 = H$ ;  $RR^1 = -C_2H_4O-$ .

Є відомості про дослідження, де доведено активність броміду 1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-іл)-3-(4<sup>1</sup>-флуорофеніл)-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3*H*-імідазо[1,2-а]азепінію щодо вірусу Flu A H1N1 California/07/2009 у концентрації, яка у 2,8 рази менша, ніж для Рибавіріну, та в 15,1 разу для Амізону. Ефективність сполуки за індексом селективності > 32 за  $IC_{50} > 100$  мкг/мл (для Рибавіріну ці значення  $SI > 37$ , але  $IC_{50} > 320$  мкг/мл).

Також, є інформація про те, що досліджено противірусну активність похідних 1-(4<sup>1</sup>-хлорофеніл)-3-арил-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3*H*-імідазо[1,2-а]азепінів щодо штаму грипу А H1N1 California/07/2009 і грип А H3N2 Brisbane/10/2007А (див. Рис. 1.23) [42]:

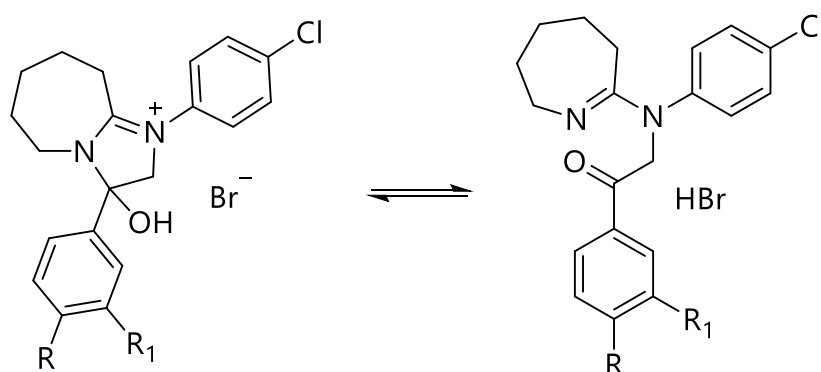


Рис. 1.23. Дослідження противірусної активність похідних

a)  $R = R_1 = H$ ; b)  $R = F$ ,  $R_1 = H$ ; c)  $R = Cl$ ,  $R_1 = H$ ; d)  $R = Br$ ,  $R_1 = H$ ; e)  $R = OCH_3$ ,  $R_1 = H$ ; f)  $R = CH_3$ ,  $R_1 = H$ ; g)  $R = NO_2$ ,  $R_1 = H$ ; h)  $RR_1 = OCH_2O$ ; i)  $RR_1 = OCH_2CH_2O$ .

Показано, що синтезовані сполуки виявляють протівірусну активність щодо вірусів Flu A H1N1 California/07/2009 та Flu A H3N2 Brisbane /10/2007 в тесті *in vitro* на культурі клітини MDCK.

Ученими з України досліджено анальгізуючу активність 6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепінів у тестах «гаряча пластина» та «оцтовокислі корчі» [43]. Встановлено, що синтезовані сполуки виявили досить високий рівень зміни латентного періоду реакції, який саме перевищував такий для диклофенаку натрію (у 1,3 і 1,7 разу відповідно) (див. Рис. 1.24) :

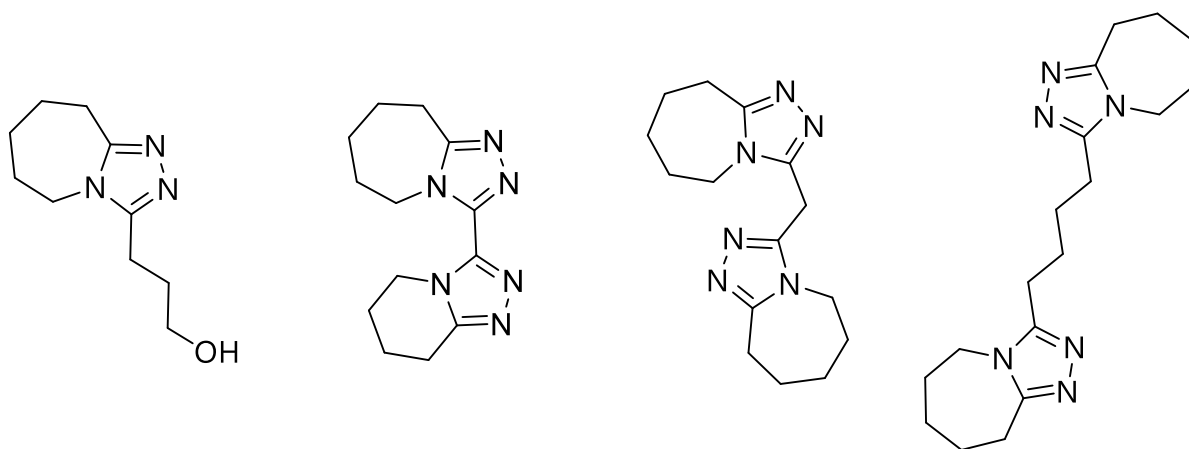


Рис.1.24. Анальгізуючу активність 6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепінів

Виявлено, що заміна пропілгідроксильного фрагмента в положенні 3 триазоло-азепінового циклу на триазоло-азепіновий фрагмент призводить саме до стрибкоподібного зростання анальгітичного ефекту (у 2,9 разів). Також, аналогічний результат отримано саме для сполук, до структури яких входить два триазоло-азепінових фрагменти, які з'єднані між собою аліфатичним містком.

За літературними даними є відомості про те, що досліджено анальгізуючі властивості похідних (3-аліл-4-арил-3*H*-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-іл)феніл]амінів ( див. Рис. 1.25) [44] :

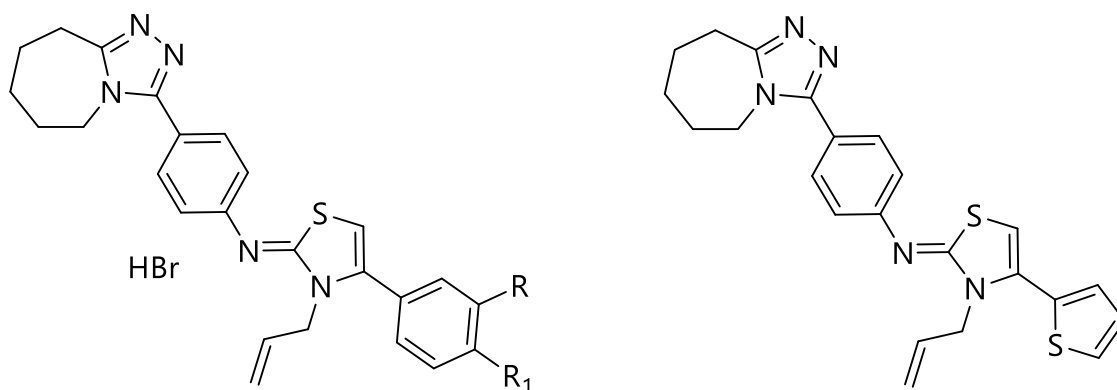


Рис. 1.25. Дослідження анальгезуючих властивостей похідних (3-аліл-4-арил-3*H*-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]амінів

де, R = H; R<sub>1</sub> = a) H, b) CH<sub>3</sub>, c) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, d) OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, e) Br, f) NO<sub>2</sub>; g) R = R<sub>1</sub> = -OCH<sub>2</sub>O-; h) R = R<sub>1</sub> = -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-; i) R = R<sub>1</sub> = Cl

Здійснено скринінг на анальгетичну активність саме для гідроброміду (3-аліл-4-феніл-3*H*-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]аміну в дослідах *in vivo* саме на моделях «гаряча пластина» а, також «оцтовокислі корчі», і показано, що заміна етильного радикала на алільний у третьому положенні тіазольного циклу призводить саме до зниження анальгетичної активності. Виходячи з цього, синтезована сполука спричиняє помірну анальгетичну дію, це якщо її порівнювати з референс-препаратом кеторолаком.

Авторами патенту з України, предметом саме корисної моделі якого є індивідуальна сполука гідробромід (3-етил-4-феніл-3*H*-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]аміну, досліджено цю анальгезуючу активність (див. Рис. 1.26) [45]:

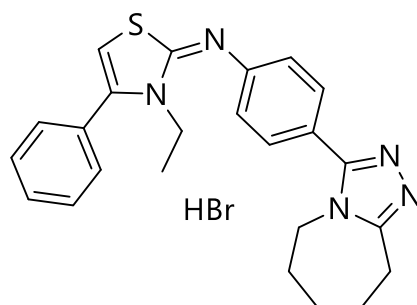


Рис. 1.26. Анальгезуюча активність

Аналіз патенту свідчить, що (3-етил-4-феніл-3*H*-тіазол-2-іліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]амін виявляє більш високу анальгезуючу активність порівняно з кеторолаком. Доведено, що заявлена сполука представляє інтерес для подальших доклінічних та клінічних досліджень з метою створення нових анальгетичних засобів.

Дослідження протизапальної та анальгезуючої дії похідних 3-(41-амінофеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепінів описано у роботі (див. Рис. 1.27) [46]:

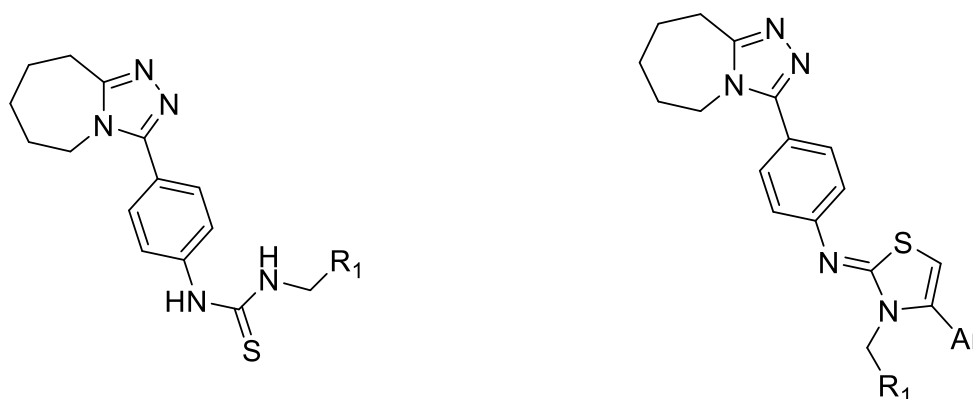


Рис. 1.27. Дослідження протизапальної та анальгезуючої дії похідних 3-(41-амінофеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепінів  
 $R_1 =$  а)  $\text{CH}_3$ , б)  $\text{CH}=\text{CH}_2$ .  $\text{Ar} = \text{H}$ , 4- $\text{OCH}_3$ , 4- $\text{OEt}$ , 4- $\text{Cl}$ .

За літературними даними, є відомості саме про те, що було синтезовано та вивчено *in vitro* на 60 лініях ракових клітин (а саме лейкемії, також товстого кишківника, центральної нервової системи, легень, меланоми, яєчників, простати, нирок та молочної залози) протипухлинну активність похідних 1,4-діарил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[*cd*]азуленів[47].

Дослідження було проведено саме за процедурою оцінки мітотичної активності методом флуоресцентного зафарбування. Також зображено високу протипухлинну активність похідних 1,4-діарил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[*cd*]азулену (див. Рис. 1.28) :

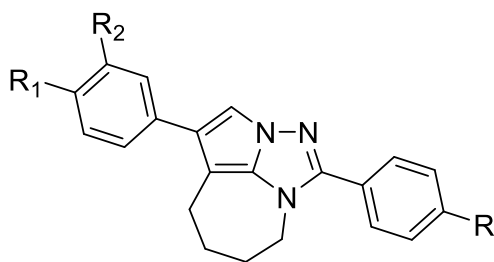


Рис.1.28. Похідні 1,4-діарил-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазациклопента[сd]азулену

де 2–4 а) R = H, б) R = Br. 5–7 а): R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = H, б) R, R<sub>2</sub> = H, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>; с) R, R<sub>2</sub> = H, R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>; d) R, R<sub>2</sub> = H, R<sub>1</sub> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; e) R = H, R<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = –OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O–; f) R, R<sub>2</sub> = H, R<sub>1</sub> = Cl; g) R, R<sub>2</sub> = H, R<sub>1</sub> = Br; h) R = Br, R<sub>2</sub> = H, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>; i) R = Br, R<sub>2</sub> = H, R<sub>1</sub> = OCHF<sub>2</sub>; j) R = Br, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>; k) R = Br, R<sub>1</sub>R<sub>2</sub> = –OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O–.

#### 1.4. Заключення. Постановка задачі

Аналіз літературних джерел щодо фармакологічної активності похідних азепінів дозволяє констатувати, що вони виявляють саме широкий спектр біологічної активності (а це анальгезуюча, протиконвульсійна, протипухлинна, противірусна тощо). Тому, синтез цих нових похідних азепінів має не лише науковий, а й прикладний інтерес. Синтез та дослідження фармакологічної активності похідних 3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-3-({5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-[1,2,4]триазало[4,3-*a*]азепін-3-їл}метил)сечовини наведено у III розділі.

## РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1 Загальнонаукові методи досліджень

Метод – це спосіб пізнання явищ природи. Ним може бути упорядкована діяльність дослідника, яка буде спрямована на отримання нових знань. Основу будь-якого дослідження складає методологія, а головною метою якої є вивчення засобів, усіх методів і прийомів дослідження, за допомогою яких формується нове знання в науці. Розвиток методології як науки пов'язаний саме з розвитком методів наукового пізнання. Науковий пошук базується не тільки на загальнонаукових, а й на спеціальних методах дослідження.

Загальнонаукові методи використовують у теоретичних і емпіричних дослідженнях. До загальнонаукових методів можна віднести: гіпотезу, спостереження та експеримент, аналіз і синтез, а також абстрагування і конкретизацію, аналогію і моделювання, формалізацію та інверсію, узагальнення, системний аналіз тощо. Саме ці методи використовуються як у теоретичних, так і в емпіричних дослідженнях [48–54].

### 2.2. Спеціальні методи досліджень

Спеціальні наукові методи не є однаковими в різних галузях науки, тому що відображають специфіку науки. Залежно від поставлених завдань у науковому дослідженні, деякі з них є основними, а інші - додаткові.

Метод ядерного магнітного резонансу (ЯМР) – це явище резонансного поглинання радіочастотних хвиль речовинами, які містять ядра з ненульовим спіном і непарним числом протонів саме у зовнішньому магнітному полі та обумовлене переорієнтацією магнітних моментів ядер. ЯМР – дозволяє з достатньо великою точністю розрізняти ядра елементів за їх властивостями у будь-якому оточенні в молекулі та ідентифікувати структуроміливі сполуки, а саме отримувати інформацію про будову складних молекул, яка недоступна іншим існуючим хімічним і фізичним методам [55–57].

ЯМР-спектроскопія здатна ідентифікувати сполуку маючи менше 1 мг речовини. Цей зразок розчиняють в непротонному розчиннику, а після нетривалого накопичення сигналу отримують спектр, де за положенням піків, тобто частоті поля збудження, окремих протонів характеризують саме сполуку [55-57].

Елементний аналіз – це сукупність методів, за допомогою яких визначають якісний і кількісний склад різних органічних сполук: спочатку речовину розкладають на атоми, потім за кількістю яких визначають брутто формулу речовини. Конкретно за допомогою цього методу неможливо встановити порядок зв'язків між атомами. Тому він часто використовується лише для підтвердження припущень структури [58].

Віртуальний скринінг – обчислювальна процедура, яка включає автоматизований перегляд бази даних хімічних сполук і відбір саме тих з них, для котрих прогнозується наявність бажаних властивостей [59–62]. Найчастіше саме віртуальний скринінг застосовується при розробці нових лікарських препаратів для пошуку хімічних сполук, які виявляють необхідний тип біологічної активності. Саме в останньому випадку процедура віртуального скринінгу може бути заснована в двох випадках: або на знанні просторової будови біологічної мішені, або ж на знанні структури лігандів до молекули даної біологічної мішені. Основною гіпотезою методів аналізу зв'язку “структура-фармакологічна активність” у тому, що на основі схожості хімічної структури сполуки можна передбачити саме виявлення ними близьких фармакологічних активностей. Наявність у структурі молекули відповідних фрагментів дозволяє передбачувати біологічний ефект, який будуть виявляти ці досліджувані сполуки [63].

PASS Online – він забезпечує можливість одночасного прогнозування близько 3600 видів біологічної активності для різних органічних сполук, яка дає можливість оцінити ймовірну фармакологічну активність, а також механізми дії та токсичність сполуки [64]. Прогнозування у програмі PASS базується на аналізі зв'язку “структура- активність” з використанням навчальної вибірки, що

містить достатньо великий масив різноманітних хімічних сполук з різноманітними типами фармакологічної активності. Вхідні дані являють собою структурну формулу сполуки в MOLfile форматі. Вихідний файл – це і є перелік активностей, з двома можливостями  $P_a$  (ймовірна активність) і  $P_i$  (ймовірна неактивність). Головною метою програми PASS є саме прогнозування спектрів активності нових, ще не вивчених, сполук. Це прогнозування виконується шляхом так званого “порівняння” структури нової хімічної сполуки зі структурою відомих лікарських препаратів, а також біологічно активних сполук. На даний час база даних PASS містить понад 45660 описів структур і спектрів біологічної активності ліків, їх аналогів і біологічно активних речовин.

ChemAxon – це комплексний пакет програм саме для розрахунку параметрів молекул. За допомогою саме цієї даної програми розраховують параметри ліофільності, біоконцентрації, а також гідрофільно-ліпофільного балансу [65].

Значення  $\text{LogP}$  показує наскільки речовина може самостійно проникати в клітину, якщо  $\text{LogP}$  речовини знаходиться в проміжку від 0 до 5 - то ця речовина має здатність самостійно проникати в клітину, також бувають випадки, коли  $\text{LogP}$  є від’ємним, тому тоді речовина є гідрофільною [66, 67].

Число гідрофільно-ліпофільного балансу (число HLB) вимірює ступінь гідрофільної або ліпофільної молекули, тобто число що характеризує ефективність емульгатора. Це число розраховується, виходячи з виявлення різних молекул гідрофілу та ліпофілу. Це число є загальнозживаним дескриптором у будь-якому робочому процесі, в якому доставка ліпідних препаратів може бути можливою (наприклад, доставка ліків на основі ліпідів, косметика). Якщо число HLB лежить у межах 3-6, утворюється емульсія вода/олива [68–70].

GUSAR Online –це ще одне програмне забезпечення для прогнозування гострої токсичності величинами  $\text{LD}_{50}$  для щурів саме за чотирма типами введення (а саме: пероральне, внутрішньовенне, внутрішньочеревне, підшкірне) [71]. Дана програма була створена на основі даних SYMYX MDL Toxicity



Database, що включає в себе інформацію про ~ 10000 хімічних структур з даними гострої токсичності щурів.

## РОЗДІЛ III. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ АЗЕПІНІВ

### 3.1. Зальні методи синтезу 1,3-діарил-1-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]азепін-3-їл-метил)сечовини

Конденсацією 7-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-азепіну (**1**) з 1-гідразиніл-2-[(4-метоксициклогексил)аміно]етан-1-олом (**2**) одержано проміжний продукт 4-метокси-N-({5H,6H,7H,8H,9H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]азепін-3-їл} метил)анілін (**3**). Подальшою циклізацією у сухому бензеновому середовищі (**3**) з відповідними арилізоціанатами (**4a-e**) одержано похідні 3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-3-({5H,6H,7H,8H,9H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]азепін-3-їл} метил)сечовини (**5a-e**) (див. Схему 3.1) [72–75] :

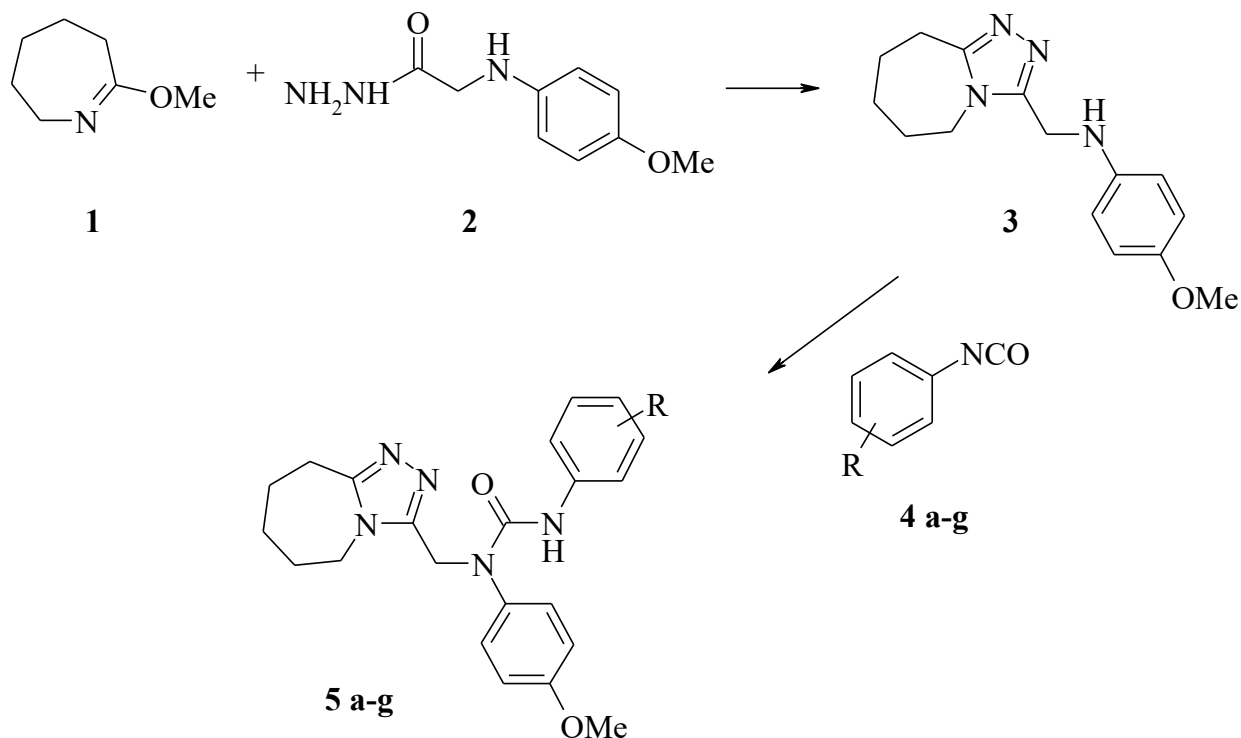


Схема 3.1. Одержання похідних 3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-3-

({5H,6H,7H,8H,9H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]азепін-3-їл} метил)сечовини

де: а) R=H; б) R=2-CH<sub>3</sub>; в) R=3-CH<sub>3</sub>; д) R=4-CH<sub>3</sub>; е) R=2-OCH<sub>3</sub>; ф) R=3-OCH<sub>3</sub>; г) R=4-OCH<sub>3</sub>;

Деякі фізико-хімічні константи саме цих одержаних речовин наведено в табл. 1–2.

Таблиця 1.

## Структурні та фізико-хімічні особливості сполук

Сполука	Формула		$M_r$	$T_{пл}$	Вихід, г (%)
	R	Брутто			
<i>a</i>	H	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	391,475	190-192 °C*	1.53 (78)
<i>b</i>	2-CH <sub>3</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	405,502	126-127 °C*	1.52 (75)
<i>c</i>	3-CH <sub>3</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	405,502	144-145 °C*	1.56 (77)
<i>d</i>	4-CH <sub>3</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	405,502	205-206 °C**	1.62 (80)
<i>e</i>	2-OCH <sub>3</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	421,501	176-177 °C**	1.45 (69)
<i>f</i>	3-OCH <sub>3</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	421,501	168-169 °C**	1.54 (73)
<i>g</i>	4-OCH <sub>3</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	421,501	185-186 °C**	1.60 (76)

\*from ethanol; \*\* propanole-2

Таблиця 2

## Елементний аналіз синтезованих сполук

Сполука	Елементний аналіз, %					
	C		H		N	
	Вираховано	Знайдено	Вираховано	Знайдено	Вираховано	Знайдено
<i>a</i>	67.50		6.44		17.89	N 17.7
<i>b</i>	68.13		6.71		17.27	17.00
<i>c</i>	68.13		6.71		17.27	17.4
<i>d</i>	68.13		6.71		17.27	17.6
<i>e</i>	65.54		6.46		16.62	16.8
<i>f</i>	65.54		6.46		16.62	16.5
<i>g</i>	65.54		6.46		16.62	16.4

### 3.2. Експериментальна хімічна частина

Спектри  $^1\text{H}$ -ЯМР реєстрували на Bruker 400 МГц (Німеччина) з робочою частотою 400,3965 МГц в  $\text{DMSO-}d_6$ , внутрішній стандарт – тетраметилсилан (TMS). Хімічні зрушення повідомляються в одиницях на мільйон, використовуючи шкалу  $\delta$ .

7-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2*H*-азепін **1** отримали алкілуванням капролактаму диметилсульфатом за методом [72]. 4-метокси-*N*-({5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-їл}метил)анілін **3** отримали шляхом конденсації 7-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2*H*-азепіну **1** з 1-гідразиніл-2-[(4-метоксициклогексил)аміно]етан-1-олом **2** з подальшою циклізацією продукту інтермедіату методом [73]. 3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-3-({5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-їл}метил)сечовина **5a** була отримана конденсацією 4-метокси-*N*-({5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-їл}метил)анілін **3** з фенілізоціанатом **4a** у сухому бензеновому середовищі згідно способу [74].

**Синтез 3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-3-({5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-їл}метил)сечовини 5a.** Розчин 1,36 г (0,005 моль) 4-метокси-*N*-({5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-їл}метил)аніліну **3** в 25 мл сухого бензену при перемішуванні додавали 0,60 г (0,005 моль) фенілізоціанату **4** і кип'ятили із зворотним холодильником протягом 1 години. Після охолодження, утворений осад відфільтровують, сушать.

Вихід 1.53 г (78%).  $T_{\text{пл}} = 190\text{-}192\text{ }^\circ\text{C}$  (із етанолу).

Аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$ , %: N 17.9. Знайдено, %: N 17.7.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 1.56 (m, 2H, 7- $\text{CH}_2$ ), 1.62 (m, 2H, 8- $\text{CH}_2$ ), 1.78 (m, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 2.84 (m, 2H, 9- $\text{CH}_2$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.07 (m, 2H, 5- $\text{CH}_2$ ), 4.94 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.94 - 7.38 (m, 9H,  $\text{C}_6\text{H}_5+\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.69 (s, 1H, NH) (див. Схему 3.2).

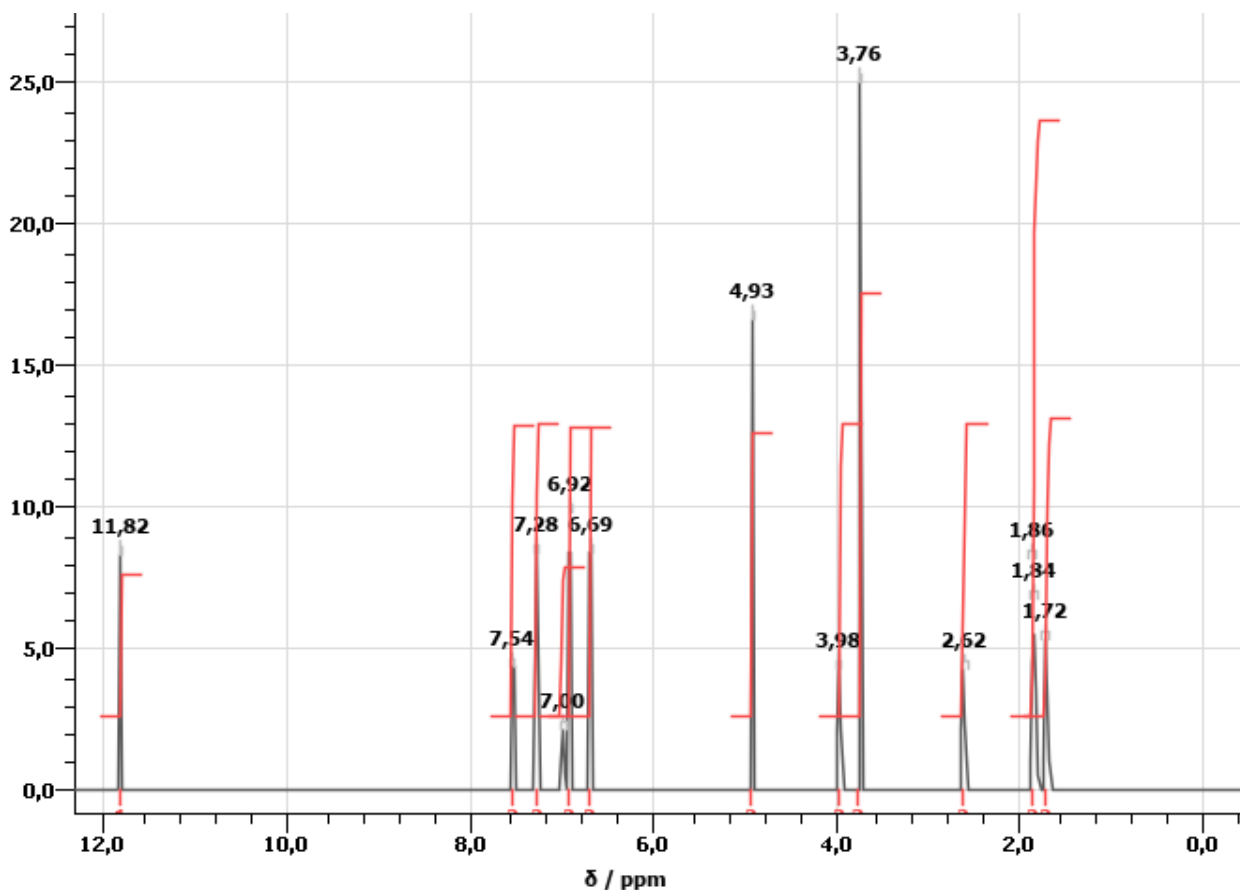


Схема 3.2. Синтез 3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-3-({5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-їл} метил)сечовини **5a**

**Синтез 3-(4-метоксифеніл)-1-(2-метилфеніл)-3-({5*H*, 6*H*, 7*H*, 8*H*, 9*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-їл} метил)сечовини **5b**** проведено аналогічно до сполуки **5a** з 1,36 г (0,005 моль) 4-метокси-*N*-({5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-їл} метил)аніліну **3** та 0,67 г (0,005 моль) 1-ізоціанато-2-метилбензену **4b**.

Вихід 1.52 г (75%).  $T_{пл.} = 126-127\text{ }^{\circ}\text{C}$  (із етанолу).

Аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ . %: N 17.3. Знайдено, %: N 17.0.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 1.56 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.63 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.79 (m, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 1.97 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.83 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.09 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.96 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.95 - 7.46 (m, 8H,  $\text{C}_6\text{H}_4 + \text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.36 (s, 1H, NH) (див. Схему 3.3):

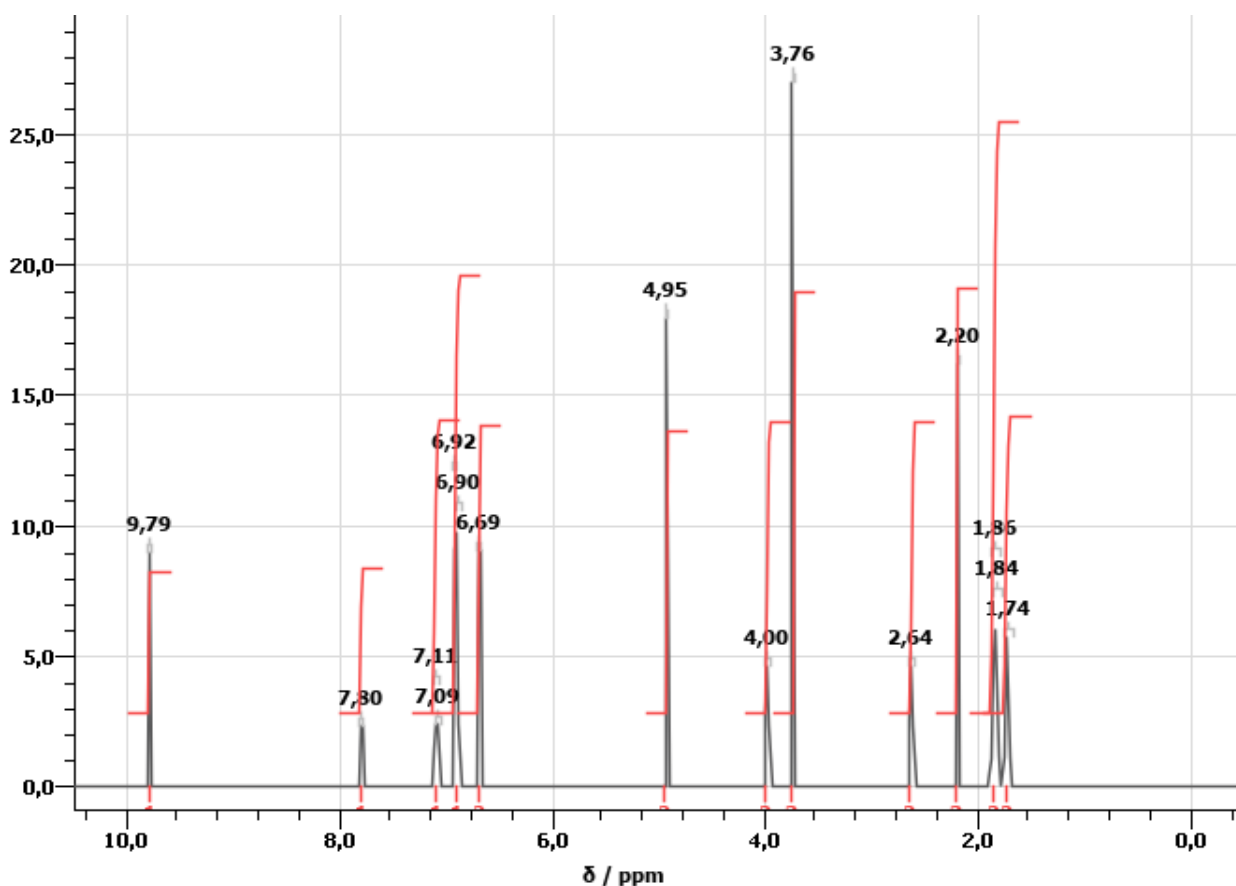


Схема 3.3. Синтез 3-(4-метоксифеніл)-1-(2-метилфеніл)-3-({5H, 6H, 7H, 8H, 9H- [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-їл} метил)сечовини **5b**

**Синтез 3-(4-метоксифеніл)-1-(3-метилфеніл)-3-({5H, 6H, 7H, 8H, 9H- [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-їл} метил)сечовини **5c**** проведено аналогічно до сполуки **5a** з 1,36 г (0,005 моль) 4-метокси-N-({5H, 6H, 7H, 8H, 9H- [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-їл} метил)аніліну **3** та 0,67 г (0,005 моль) 1-ізоціанато-3-метилбензену **4c**.

Вихід 1.56 г (77%).  $T_{пл.} = 144-145\text{ }^{\circ}\text{C}$  (із етанолу).

Аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ . %: N 17.3. Знайдено, %: N 17.4.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 1.57 (m, 2H, 7- $\text{CH}_2$ ), 1.63 (m, 2H, 8- $\text{CH}_2$ ), 1.79 (m, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 2.21 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.83 (m, 2H, 9- $\text{CH}_2$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.07 (m, 2H, 5- $\text{CH}_2$ ), 4.94 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.75 - 7.23 (m, 8H,  $\text{C}_6\text{H}_4 + \text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.60 (s, 1H, NH) (див. Схему 3.4):

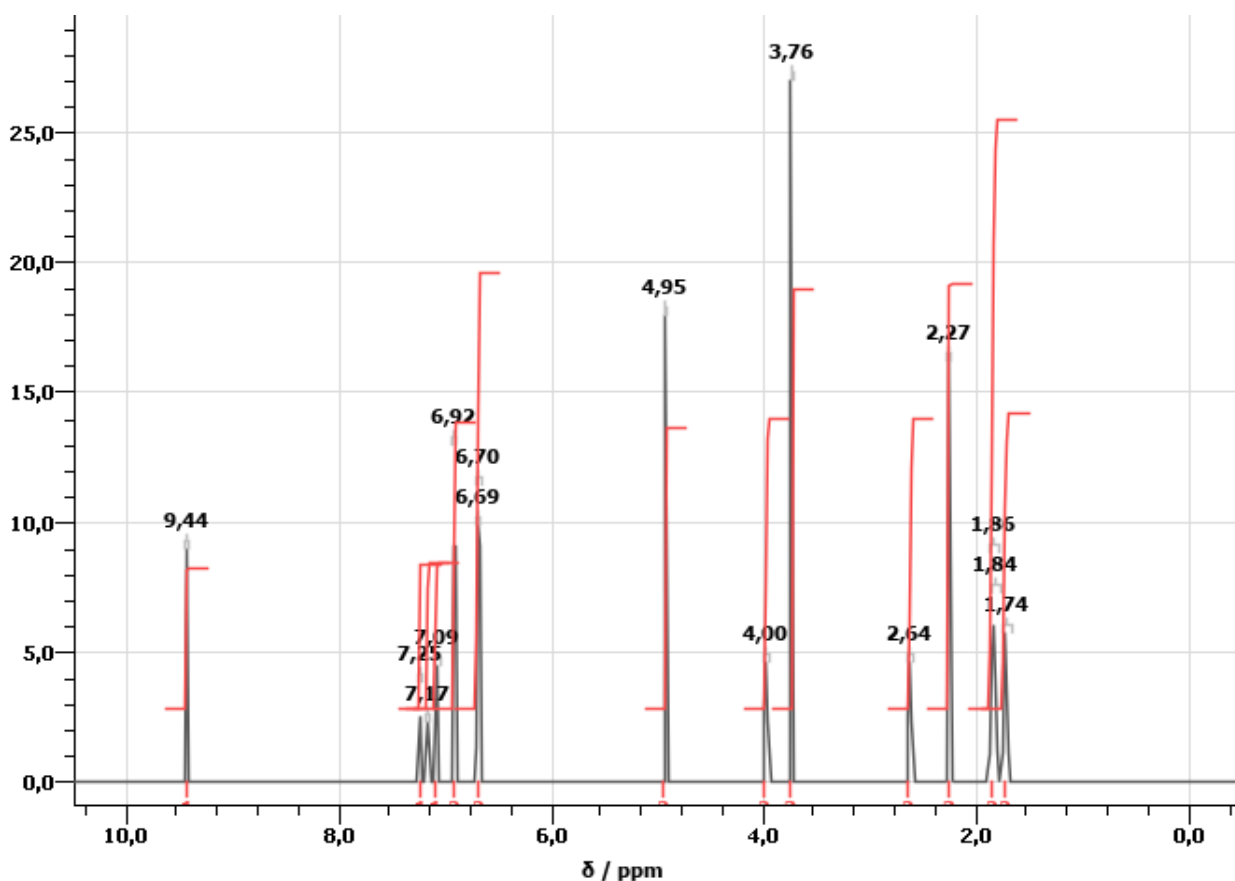


Схема 3.4. Синтез 3-(4-метоксифеніл)-1-(3-метилфеніл)-3-({5*H*, 6*H*, 7*H*, 8*H*, 9*H*- [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-іл} метил)сечовини **5c**

**Синтез 3-(4-метоксифеніл)-1-(4-метилфеніл)-3-({5*H*, 6*H*, 7*H*, 8*H*, 9*H*- [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-іл} метил)сечовини **5d**** проведено аналогічно до сполуки **5a** з 1,36 г (0,005 моль) 4-метокси-*N*-({5*H*, 6*H*, 7*H*, 8*H*, 9*H*- [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-іл} метил)аніліну **3** та 0,67 г (0,005 моль) 1-ізоціанато-4-метилбенену **4d**

Вихід 1.62 г (80%).  $T_{пл.} = 205-206\text{ }^{\circ}\text{C}$  (з пропанолу-2).

Аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2$ . %: N 17.3. Знайдено, %: N 17.6.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 1.56 (m, 2H, 7- $\text{CH}_2$ ), 1.62 (m, 2H, 8- $\text{CH}_2$ ), 2.21 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.80 (m, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 2.83 (m, 2H, 9- $\text{CH}_2$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.07 (m, 2H, 5- $\text{CH}_2$ ), 4.93 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.94 and 7.14 (d-d, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J=9.1\text{ Hz}$ ), 7.01 and 7.24 (d-d, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.58 (s, 1H, NH) (див. Схему 3.5):

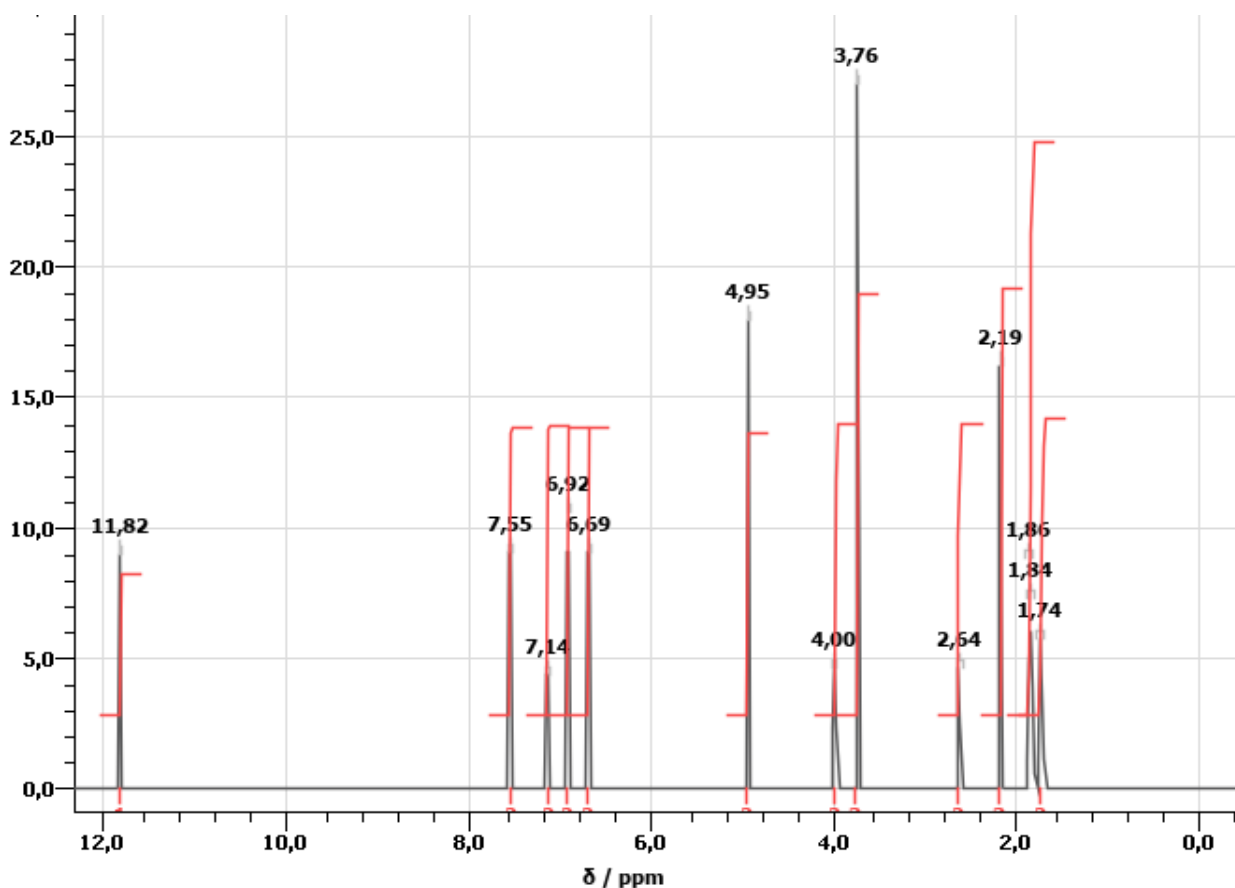


Схема 3.5. Синтез 3-(4-метоксифеніл)-1-(4-метилфеніл)-3-({5*H*, 6*H*, 7*H*, 8*H*, 9*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-іл}метил)сечовини **5d**

**Синтез 1-(2-метоксифеніл)-3-(4-метоксифеніл)-3-({5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-іл}метил)сечовини **5e**** проведено аналогічно до сполуки **5a** з 1,36 г (0,005 моль) 4-метокси-*N*-({5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-[1,2,4] триазоло[4,3-*a*]азепін-3-іл}метил)аніліну **3** та 0,75 г (0,005 моль) 1-ізоціанато-2-метоксибензену **4e**.

Вихід 1.45 г (69%).  $T_{пл.} = 176-177\text{ }^{\circ}\text{C}$  (з пропанолу-2).

Аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$ . %: N 16.6. Знайдено, %: N 16.8.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 1.57 (m, 2H, 7- $\text{CH}_2$ ), 1.63 (m, 2H, 8- $\text{CH}_2$ ), 1.81 (m, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 2.83 (m, 2H, 9- $\text{CH}_2$ ), 3.56 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.05 (m, 2H, 5- $\text{CH}_2$ ), 4.96 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.86 - 8.07 (m, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.02 and 7.23 (d-d, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 6.97 (s, 1H, NH) (див. Схему 3.6):



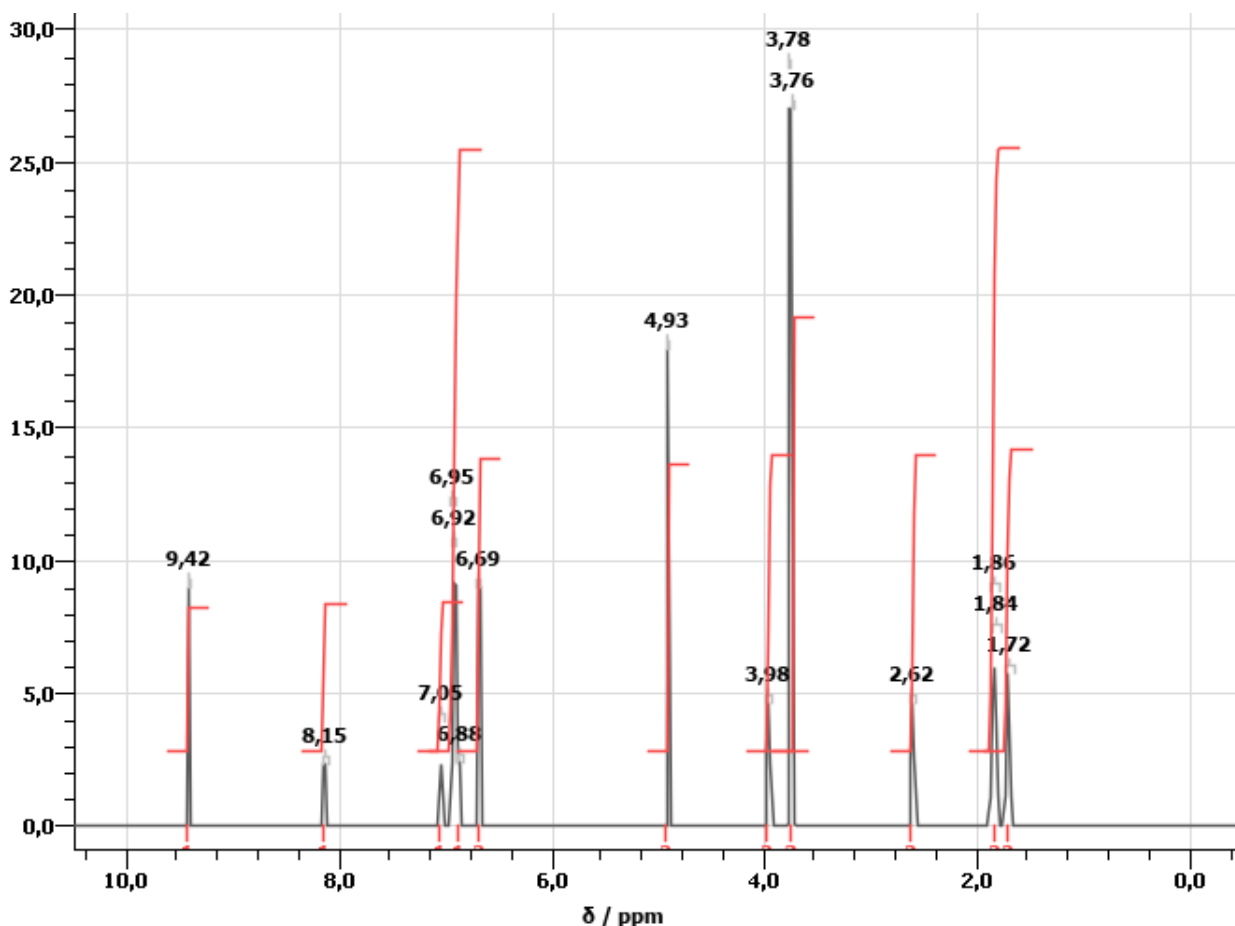


Схема 3.6. Синтез 1-(2-метоксифеніл)-3-(4-метоксифеніл)-3-({5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-іл} метил)сечовини **5e**

**Синтез 1-(3-метоксифеніл)-3-(4-метоксифеніл)-3-({5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-іл} метил)сечовини **5f**** проведено аналогічно до сполуки **5a** з 1,36 г (0,005 моль) 4-метокси-*N*-({5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-[1,2,4] триазоло[4,3-*a*]азепін-3-іл} метил)аніліну **3** та 0,75 г (0,005 моль) 1-ізоціанато-3-метоксибензену **4f**.

Вихід 1.54 г (73%).  $T_{пл.} = 168-169\text{ }^{\circ}\text{C}$  (з пропанолу-2).

Аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$ . %: N 16.6. Знайдено, %: N 16.5.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 1.56 (m, 2H, 7- $\text{CH}_2$ ), 1.62 (m, 2H, 8- $\text{CH}_2$ ), 1.79 (m, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 2.80 (m, 2H, 9- $\text{CH}_2$ ), 3.67 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.06 (m, 2H, 5- $\text{CH}_2$ ), 4.93 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.52 - 7.18 (m, 8H,  $\text{C}_6\text{H}_4 + \text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.68 (s, 1H, NH) (див. Схему 3.7):

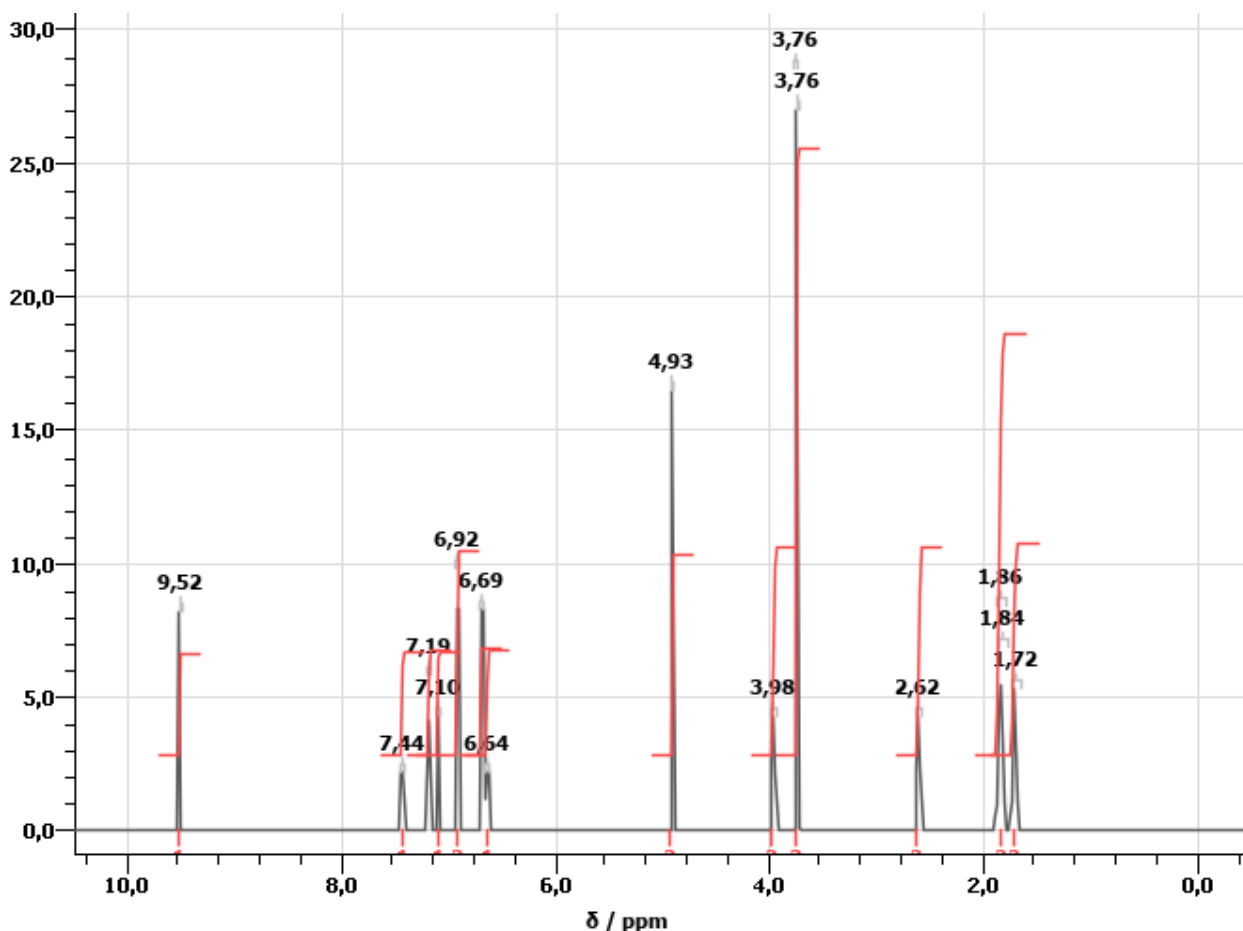


Схема 3.7. Синтез 1-(3-метоксифеніл)-3-(4-метоксифеніл)-3-  
 ({5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-іл}метил)сечовини **5f**

**Синтез 1,3-біс(4-метоксифеніл)-3-({5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-[1,2,4]триазоло  
 [4,3-*a*]азепін-3-іл}метил)сечовину **5g** проведено аналогічно до сполуки **5a** з  
 1,36 г (0,005 моль) 4-метокси-*N*-({5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азе-  
 пін-3-іл}метил)анілін **3** та 0,75 г (0,005 моль) 1-ізоціанато-4-метоксибензену **4g**.  
 Вихід 1.60 г (76%).  $T_{пл.} = 185-186^{\circ}\text{C}$  (з пропанолу-2).**

Аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$ . %: N 16.6. Знайдено, %: N 16.4.  $^1\text{H}$   
 NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 1.56 (m, 2H, 7- $\text{CH}_2$ ), 1.62 (m, 2H, 8- $\text{CH}_2$ ),  
 1.78 (m, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 2.83 (m, 2H, 9- $\text{CH}_2$ ), 3.69 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ),  
 4.08 (m, 5-2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.93 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.79 and 7.14 (d-d, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J=9.1$  Hz),  
 6.94 and 7.25 (d-d, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J=9.0$  Hz), 7.55 (s, 1H, NH) (див. Схему 3.8):

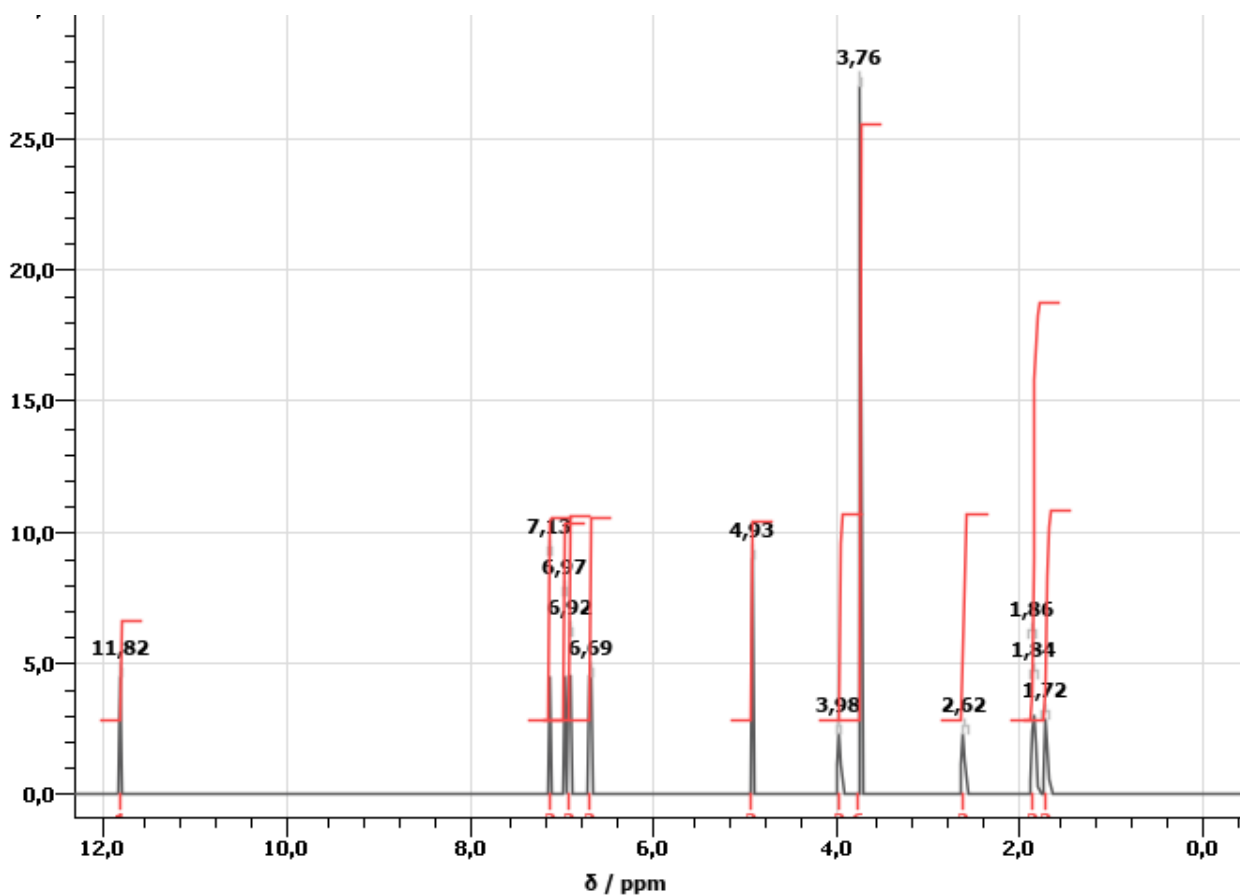


Схема 3.8. Синтез 1,3-біс(4-метоксифеніл)-3-({5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-[1,2,4]триазоло [4,3-*a*]азепін-3-іл}метил)сечовину 5g

### 3.3. Коефіцієнти ліофільності одержаних сполук

Коефіцієнти ліофільності, біоконцентрації та число гідрофільно-ліпофільного балансу синтезованих сполук обраховано за допомогою програми ChemAxon (див. Табл. 3) [65, 76, 77].

Таблиця 3

## Коефіцієнти ліофільності та біоконцентрації

	LogP	HLB	logD			LogP	HLB	logD		
			pH	logD				pH	logD	
<i>a</i>	2,913	5,73	1,50	2,12	<i>e</i>	2,66	7,30	1,5	1,87	
			5,00	2,91				5	2,66	
			6,50	2,91				6,5	2,66	
			7,40	2,91				7,4	2,66	
<i>b</i>	3,380	5,30	1,50	2,59	<i>f</i>	2,66	7,30	1,5	1,87	
			5,00	3,38				5	2,66	
			6,50	3,38				6,5	2,66	
			7,40	3,38				7,4	2,66	
<i>c</i>	3,380	5,30	1,50	2,59	<i>g</i>	2,66	7,30	1,5	1,87	
			5,00	3,38				5	2,66	
			6,50	3,38				6,5	2,66	
			7,40	3,38				7,4	2,66	
<i>d</i>	3,380	5,30	1,50	2,59						
			5,00	3,38						
			6,50	3,38						
			7,40	3,38						

Встановлено, що LogP для синтезованих речовин знаходиться в проміжку від 2,66 до 3,38; показник LogD, залежно від pH середовища, не перевищує значення 3,38; число HLB (число гідрофільно-ліпофільного балансу) – знаходиться в межах 3–8.

Отримані результати свідчать саме про те, що ці синтезовані сполуки здатні до самостійного проникання у клітину та не виявляють здатності до біоконцентрації, а це, значно підвищує їх перспективність для подальшого дослідження.

### 3.4. Вивчення фармакологічної активності синтезованих речовин

Прогнозування фармакологічної активності одержаних сполук було проведено *in silico* допомогою онлайн сервісу PASS [24].

Веб-ресурс PASS Online за структурною формулою органічної сполуки ( $M_r = 50 \div 1250$  а.о.м.) дозволяє оцінити її вірогідну біологічну активність [64, 82, 83]. Оцінка ґрунтується на аналізі взаємозв'язку "структура-активність" серед вибірки:

- субстанцій лікарських препаратів;
- препаратів, які проходять клінічні та доклінічні дослідження;
- фармакологічних речовин і біохімічних реагентів;
- речовин, які виявляють специфічну токсичну дію тощо.

Комп'ютерне прогнозування біологічної активності може бути виконаним не тільки для реальних, але і для віртуальних структур, тому саме це дозволяє відсівати малоперспективні речовини на самих ранніх етапах різних досліджень. PASS Online забезпечує прогноз більше як 4000 видів біологічної активності із середньою точністю 95% [84]. Біологічна активність в PASS визначається якісно (активно/неактивно). Хімічна структура описана у вигляді дескрипторів MNA – Multilevel Neighborhoods of Atoms [51]. Алгоритм побудови моделей для нових речовин заснований на Байєсових оцінках [32, 49]. Середня точність прогнозу ~95%. Процес виявлення активностей ґрунтується на процедурі плаваючого контролю з виключенням по одному з вибірки інформації про структуру та відомих видів активностей для кожної сполуки і надалі для нього виробляється прогноз. Процедура повторюється для всіх речовин вибірки, і підраховується частка правильно "оцінених" видів біологічної активності.

Як вихідна інформація – список прогнозованих видів активності з оцінками ймовірної наявності активностей  $P_a$  і вірогідності відсутності активностей  $P_i$ , які набувають значень від нуля до одиниці. Інтерпретації

ймовірностей  $P_a$  і  $P_i$  є еквівалентними і корисними для аналізу результатів прогнозу, що відповідають вирішенню конкретних практичних завдань.

Чим більше значення  $P_a$  і чим менше значення  $P_i$ , тим більше шанс виявити певну активність. Якщо при аналізі активностей вибираються ті, для котрих  $P_a > 90\%$ , то можна пропустити близько 90% дійсно активних сполук, але ймовірність хибних прогнозів при цьому мала; для  $P_a > 80\%$  - пропустимо 80% активних сполук, а й імовірність хибних прогнозів буде вища, нарешті, для  $P_a = P_i$  ймовірності помилок рівні. Цей поріг використовується для відсікання можливих видів активності при прогнозі (див. Рис. 3.2).

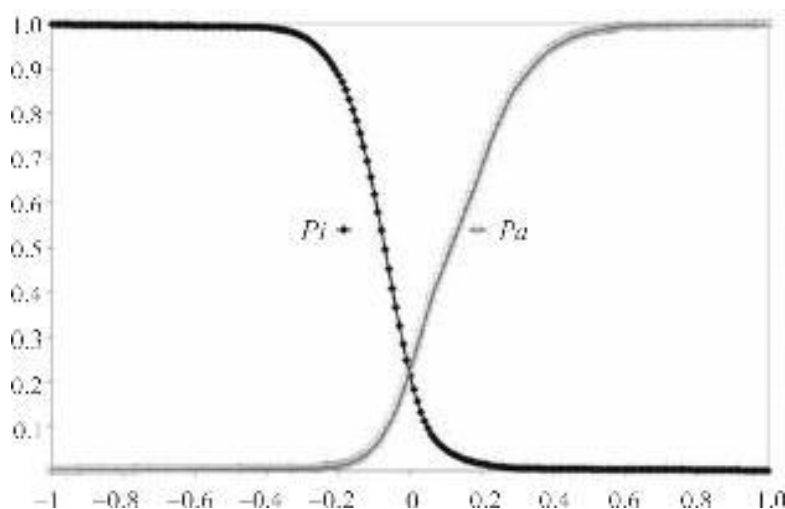


Рис. 3.2 . Оцінки значень  $P_a$  і  $P_i$  (по осі ординат) для активності (B-Статистика [32, 33], по осі абсцис)

Якщо обмежитися активностями, запрогнозованими з високими значеннями  $P_a$ , то відібрані на їх основі речовини, можуть бути аналогами відомих лікарських препаратів. Наприклад, при  $P_a > 0.7$  шанси виявити активність високі, але знайдені речовини можуть бути близькими структурними аналогами відомих ліків. Якщо  $0.5 < P_a < 0.7$ , то шанси виявлення активності будуть нижчі, але сполуки будуть мати меншу подібність до відомих фармакологічних речовин. Для  $P_i < P_a < 0.5$  шанси виявлення активності ще нижчі, але якщо прогноз підтвердиться, то сполука може виявитися родоначальником нового хімічного класу для розглянутого виду біологічної активності.

За замовчуванням в список прогнозованих видів активності містить назви фармакологічних ефектів і механізмів дії, для яких розрахункові значення ймовірності наявної активності перевищують значення вірогідності відсутності активності ( $P_a > P_i$ ). Залежно від поставлених задач, можна обмежити список видами активності, для яких  $P_a > 0.3$  або  $P_a > 0.7$ .

У деяких випадках для сполук одночасно прогноуються взаємовиключні активності, наприклад агоніст і антагоніст конкретного рецептора (агоніст/антагоніст, стимулятор/блокатор, активатор/інгібітор). У цьому випадку прогноз програми PASS не дозволяє диференціювати можливі "внутрішні" активності сполуки і лише вказує на ймовірну наявність спорідненість по відношенню до певного рецептора (ферменту, транспортеру тощо).

Встановлено, що досліджувані сполуки **5a-g** можуть виявляти наступні активності (табл. 4), а саме бути ефективними при лікуванні розладів підшлункової залози (Pancreatic disorders treatment) та виявляти активності щодо інгібітору (акцептору) глюконат-2-дегідрогенази Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor.

Встановлено, що для сполук **5a-g** імовірність прояву активності щодо лікування розладів підшлункової залози перебуває в межах 50,9–54,3%, активності щодо інгібітору (акцептору) глюконат-2-дегідрогенази – 49,9–59,6% (див. Табл. 4, рис. 3.3).

Таблиця 4

#### Ймовірна фармакологічна активність сполук **5a-g**

	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>e</i>	<i>f</i>	<i>g</i>
Pancreatic disorders treatment	53,7	51,5	50,9	51,4	51,2	53,7	54,3
Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor	59,6	52,8	50,5	49,9	57,4	57,4	57,1

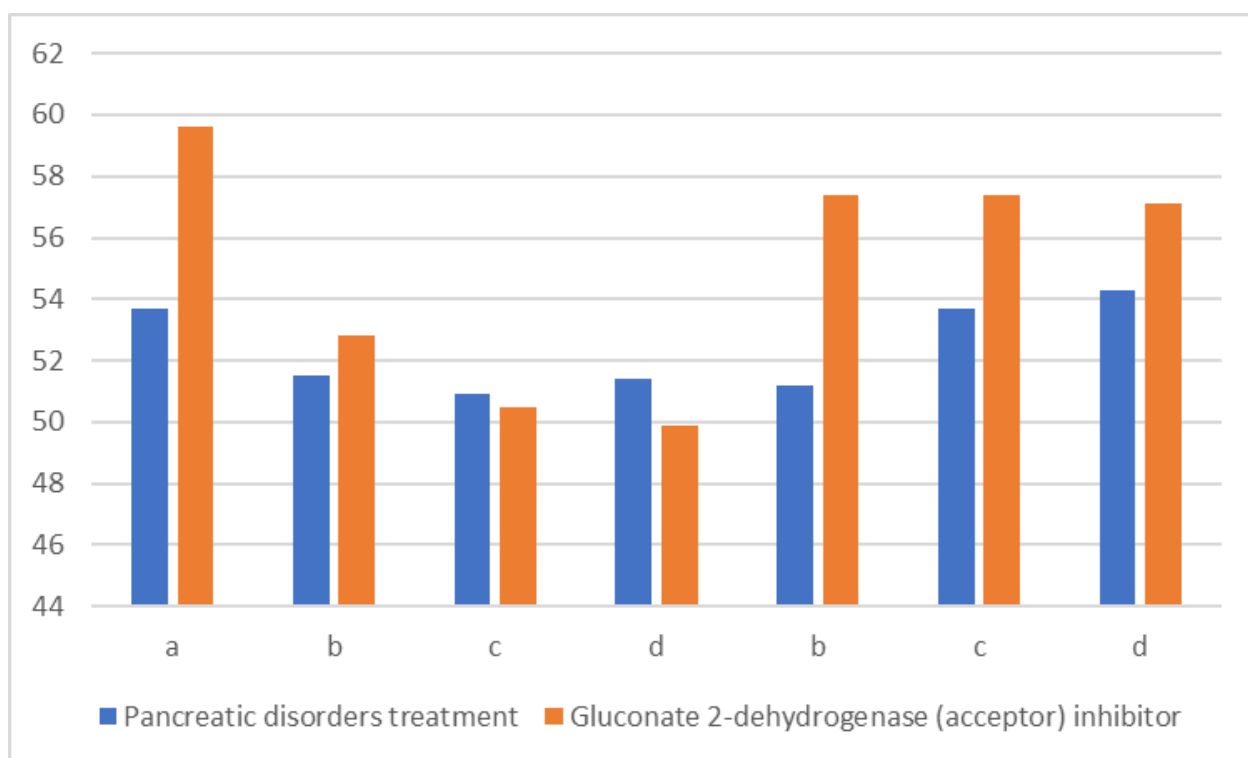


Рис. 3.3. Ймовірна фармакологічна активність сполук **5a–g**

Аналіз таблиці 4 дозволяє виокремити сполуки, які виявляють найвищу імовірність фармакологічної активності щодо лікування розладів підшлункової залози. Їх активність, зменшується в наступній послідовності (див. Схему 3.9):

$$5g > 5a = 5f > 5b > 5d > 5e > 5c$$

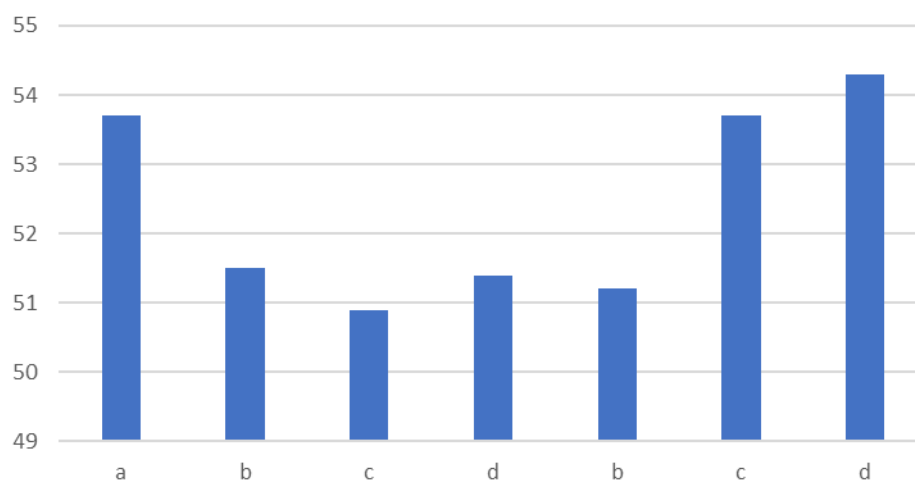


Схема 3.9. Ймовірна фармакологічна активність сполук **5a–g** щодо лікування розладів підшлункової залози



Згідно таблиці 4, найвища імовірність прояву активності щодо інгібітору (акцептору) глюконат-2-дегідрогенази встановлена **5a**, **5e**, **5f**, активність яких зменшується в наступній послідовності (Схема 3.10):

$$5a > 5e = 5f > 5g > 5b > 5c > 5d$$

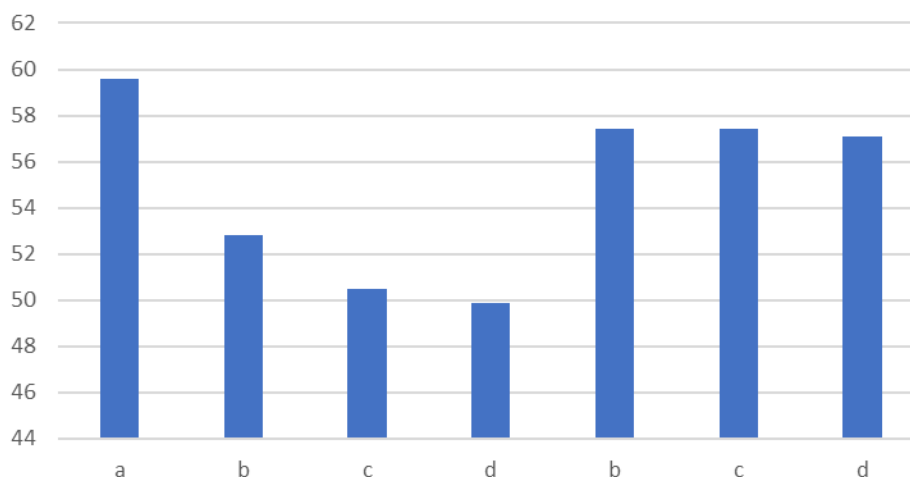


Схема 3.10. Ймовірна фармакологічна активність сполук **5a–g** щодо інгібітору (акцептору) глюконат-2-дегідрогенази

### 3.5. Анксиолітична та протиконвульсійна активність похідних 3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-3-({5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-їл}метил)сечовини [75]

Активність похідних 3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-3-({5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-їл}метил)сечовини вивчали на моделі "відкритого поля" у порівнянні з діазепамом та гідзепамом. Оцінка активності проти нападу для досліджуваних сполук проводилася за моделлю випадків, спричинених каразолом.

Встановлено, що вищезазначені похідні є рівними або перевищують порівняльні сполуки в моделі специфічної активності «відкритого поля»; спостерігається надійне гальмування горизонтальної активності (34,7-76,6%), вертикальної активності (36,5-63,4%), грумінгу (59,7-96,7%). Сполуки активно

гальмують гіперкінетичні та стереотипні рухи (20,0-66,7%), клонічні судоми передньої кінцівки та виражені тонічно-клонічні випадки (25,0-100%), не поступаючись діазепаму за ефективністю на моделі індукованих каразолом випадків.

Таким чином, досліджувані сполуки можна рекомендувати для подальшого дослідження як анксиолітичні та протиконвульсійні препарати.

### 3.6. Визначення токсичності синтезованих речовин

Дослідження ймовірної токсичності похідних 3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-3-({5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-іл} метил)сечовини досліджено *in silico* GUSAR online [71]. Даний сервіс ґрунтується на останніх досягненнях в галузі QSAR-моделювання (узгодженість прогнозу, оцінка застосованості, перевірки моделей і сучасна інтерпретація отриманих результатів) ( див. Табл. 5).

Таблиця 5. Токсичність та класи токсичності синтезованих сполук.

	<b>Rat IP LD50 (mg/kg)</b>	<b>Rat IV LD50 (mg/kg)</b>	<b>Rat Oral LD50 (mg/kg)</b>	<b>Rat SC LD50 (mg/kg)</b>
<b>a</b>	748,1	185,3	1628,0	863,7
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4
<b>b</b>	564,9	142,0	1598,0	339,0
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4
<b>c</b>	475,2	183,8	1767,0	1042,0
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 5
<b>d</b>	627,2	94,41	876,1	835,0
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4
<b>e</b>	1122,0	185,4	1735,0	895,8
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4
<b>f</b>	665,7	212,8	912,3	474,8
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4

<b>g</b>	1293,0	153,5	1333,0	883,8
	Non Toxic	Class 4	Class 4	Class 4

\* Шляхи введення: IP – внутрішньочеревний; IV – внутрішньовенний; Oral – оральний; SC – підшкірний.

Отже, одержані похідних 3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-3-({5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-іл} метил)сечовини є малотоксичними речовинами та належать до 4 та 5 класів токсичності [78, 79].

## РОЗДІЛ IV. ТЕХНІКА БЕЗПЕКИ ПРИ РОБОТІ З РОЗЧИННИКАМИ ТА ВИХІДНИМИ РЕЧОВИНАМИ

### 4.1. Вимоги до роботи з розчинниками

**Ізопропіловий спирт** (2-пропанол, пропан-2-ол, ізопропанол, диметилкарбінол)  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$  – це вторинний одноатомний спирт з аліфатичного ряду. Щодо впливу на організм, то цей спирт належить до речовин третього класу небезпеки (це саме помірно небезпечні речовини), а також виявляє наркотичну дію. Гранично допустима концентрація ізопропанолу в повітрі – 10 мг/м<sup>3</sup>. Щодо отруєння диметилкарбонілом, то воно настає через вдихання парів з концентрацією, яка буде перевищувати цю гранично допустиму концентрацію, а стосовно кумулятивних властивостей — не виявляє. Споживання навіть маленьких доз ізопропанолу викликає отруєння організму. Ізопропіловий спирт використовується саме як розчинник у промисловості та як технічний спирт у засобах для чищення скла та оргтехніки [80].

**Етанол** (етилловий спирт, винний спирт) – насамперед, це безбарвна, легкозаймиста рідина. Він є представником ряду одноатомних спиртів  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (скорочено EtOH). Етанол являє собою токсичну речовину з наркотичною дією. Щодо впливу на організм людини, то він належить саме до четвертого класу небезпечних речовин. Також винний спирт має канцерогенні властивості. Етанол – входить до складової частини спиртних напоїв, які зазвичай одержують ферментацією цукристих речовин. Окрім харчової промисловості, етиловий спирт використовується як пальне та розчинник, а також як антисептик та як сировина для отримання різних промислово важливих речовин [81].

## ВИСНОВКИ

1. Зроблено огляд наукової літератури з практично-корисних властивостей та методів похідних азепінів.
2. Нами було підібрано методики синтезу нових похідних 1,3-діарил-1-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-їл-метил)сечовини.
3. Проведено синтез 7 невідомих в науковій літературі нових похідних 1,3-діарил-1-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-їл-метил)сечовини.
4. Досліджено деякі фізико-хімічні властивості синтезованих речовин (практичний вихід, температури плавлення та спектральні властивості за допомогою методів: синтетичні, спектральні, порівняльні, програмного моделювання).
5. Встановлено протівірусні властивості нових похідних 1,3-діарил-1-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-їл-метил)сечовини та відібрано перспективні речовини для подальших досліджень.
6. Апробовано результати дипломної роботи у вигляді тез на IV Міжнародній науково-практичній конференції: “Медичні препарати для людини. Сучасні питання фармакотерапії та призначення ліків”.
7. Матеріали дипломної роботи можуть бути використані для проведення факультативних занять з хімії в закладах середньої освіти.

### СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гетероциклические соединения. под. ред. Эльдерфилд Р. – М., : Индательство иностранной литературы, 1960. – 612 с.
2. Иванский В.И. Химия гетероциклических соединений. В.И. Иванский. – М.: Высшая школа, 1978.
3. Общая органическая химия. Под ред. Д. Бартона и У.Д. Оллиса. Т.8. Азотсодержащие гетероциклы. Под ред. П.Г. Сэммса. – Пер. с англ. Под ред. Н.К. Кочеткова. М. : Химия, 1985. – С. 752.
4. L. A. Paquette, in «Non-Benzenoid Aromatics» ed. J P, Snyder, Academic Press, New York, 1969, vol. 1, P. 287.
5. D. L Anderson and A. Hassner, Cycloadditions. XVII. Cycloaddition of 1-azirines with cyclopentadienones. Formation of 2H- and 3H-azepines, and mechanistic interpretation // J. Org. Chem, 1974, 39, P. 3070.
6. E. Carstensen-Oeser, 3.5-Diphenyl-2.4.6.7-tetrakis(metoxycarbonyl)-3H-azepine  $C_{26}H_{23}NO_8$  // Chem. Ber., 1972, P. 105.
7. T. J. Batterham, N. m. r. of Simple Heterocycles», Wiley, New York, 1973.
8. L. A. Paquette, D. E. Kuhla, J. H. Barrett, and R. J. Haluska Unsaturated heterocyclic systems. LII. General synthetic entry to derivatives of 1H-azepine // J. Org. Chem., 1969, 34, 10 P. 2866–2878.
9. W. E. von Doering and R. A. Odum, Ring enlargement in the photolysis of phenyl azide // Tetrahedron, 1966, Volume 22, Issue 1, 1966, P. 81-93.
10. R. J. Sundberg, S. R. Suter, and M. Brenner, Photolysis of 0-substituted aryl azides in diethylamine. Formation and autoxidation of 2-diethylamino-1H-azepine intermediates // J. Amer. Chem. Soc., 1972, 94, 2, P. 513-520.
11. R. Purvis, R. K. Smalley, it7. A. Strachan, and H. Suschitzky, J. C. S. Perkin 1, 1978, P. 191.
12. Al. Ogata, H. Matsumoto, and H. Kano, Tetrahedron, 1969, P. 25.
13. F. R. Atherton and R. W. Lambert, J. C. S. Perkin I, 1973, P. 1079.

14. E. Moriconi and I. A. Maniscalco,  $\pi$ -Equivalent heterocyclic congeners of tropone. Azatropones // *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 2, P. 208–215.
15. L. A. Paquette, *Angew. Chem. Internal. Edn.*, 1971, P. 10-11.
16. H Gunther, J. B. Pawliczek, B. D. Tunggal, H. Prinzbach, and R. H. Levin, Protonenresonanz-Spektroskopie ungesättigter Ringsysteme, XVIII. Ein Benzolimin-1H-Azepin-Gleichgewicht // *Chem. Ber.*, 1973, Vol. 106, Issue 3 P. 984–995.
17. A Steigel J. Saueur, D. A. Kleier, and G. Binsch, Nitrogen analogs of cycloheptatrienes and norcaradienes. Nuclear magnetic resonance study of their thermodynamic and kinetic properties // *J. Amer Chem. Soc.*, 1972, P. 94, 2770–2779.
18. Imipramine. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://en.wikipedia.org/wiki/Imipramine>. – Назва з екрану (08.04.2020).
19. Опирамол. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://en.wikipedia.org/wiki/Опирамол>. – Назва з екрану (08.04.2020).
20. L. A. Paquette, in «Non-Benzenoid Aromatics» ed. J P, Snyder, Academic Press, New York, 1969, vol. 1, P. 287.
21. W. Lwowski, Nitrenes and the Decomposition of Carbonylazides // *Angew. Chem. Internal. Edn.*, 1967, 6, P. 897–906.
22. R. A. Abramovlch, T D. Bailey, T. Takaya, and V. Uma, Reaction of methanesulfonyl nitrene with benzene. Attempts to generate sulfonyl nitrenes from sources other than the azides // *J. Org. Chem.* 1974, 39, 340–345.
23. J. M. Photis, Nitrene insertion reactions. 1. Dimethyl N-carbethoxyazepines and their cycloaddition reaction products // *J. Heterocyclic Chem.* 1970, P. 7, 1249–1256.
24. J. M. Photis, Nitrene insertion reactions. Part III. The steric effect of the Isopropyl and t-butyl groups. 1,6 Type cycloaddition of tetracyanoethylene to 1H-azepines // *J. Heterocyclic Chem.* 1971, P. 8, 729-733.
25. Patent; Knoll & Co.; DE532969; (1929); *Fortschr. Teerfarbenfabr. Verw. Industriezweige*; vol. 18; P. 3050.

26. Benson; Cairns; Chemical Reactions of Caprolactam // Journal of the American Chemical Society; vol. 70; (1948); P. 2115–2118.
27. Jurczak, Janusz; Kozluk, Tomasz; Kulicki, Wojciech; Pietraszkiewicz, Marek; Szymanski, Jerzy; A Simple Synthesis of O-Alkylcaprolactams // Synthesis; nb. 5; (1983); P. 382.
28. Chen, Dong-Dong; Hou, Xue-Long; Dai, Li-Xin; Unexpected Transfer of Tosyl Group of ArCH=NTs-Catalyzed by N-Heterocyclic Carbene // Journal of Organic Chemistry; vol. 73; nb. 14; (2008); P. 5578 — 5581.
29. Hassner, Alfred; Fibiger, Richard; Amarasekara, Ananda S.; Synthetic methods. 25. Titanium tetrachloride-catalyzed addition of hydrazoic acid to aldehydes and ketones. Thermolysis and photolysis of .alpha.-azido ethers // Journal of Organic Chemistry; vol. 53; nb. 1; (1988); P. 22 – 27.
30. Patent; Sumitomo Chemical Company, Limited; US6344557; (2002); (B1) English
31. Patent; Sumitomo Chemical Company, Limited; US6344557; (2002); (B1) English
32. Petersen; Tietze; Chemische Berichte; vol. 90; (1957); p. 909,818
33. Korosi et al.; Magyar Kemiai Folyoirat; vol. 74; (1968); p. 214; Chem.Abstr.; vol. 69; nb. 52114j; (1968)
34. Diazepam. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://en.wikipedia.org/wiki/Diazepam>. – Назва з екрану (08.04.2020).
35. Flunitrazepam. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://en.wikipedia.org/wiki/Flunitrazepam>. – Назва з екрану (08.04.2020).
36. Lorazepam. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://en.wikipedia.org/wiki/Lorazepam>. – Назва з екрану (08.04.2020).
37. Midazolam. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://en.wikipedia.org/wiki/Midazolam>. – Назва з екрану (08.04.2020).
38. Clonazepam. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://en.wikipedia.org/wiki/Clonazepam>. – Назва з екрану (08.04.2020).



39. Chlordiazepoxide. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://en.wikipedia.org/wiki/Chlordiazepoxide>. – Назва з екрану (08.04.2020).
40. Бондар В.М. Доморацький ОЕ. Бензодіазепіни в практиці лікаря медицини невідкладних станів // медицина неотложных состояний № 7(54) 2013. Р. 134–141.
41. С. А. Демченко, Т. А. Бухтіарова, Л. С. Бобкова, А. М. Демченко Синтез і протівірусна активність похідних 1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-їл)-3-арил-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-3*H*-імідазо[1,2-а]азепінію та субстанції Амізону // Фармакологія та лікарська токсикологія, № 1 (57)/2018 – С. 26–31.
42. S. A. Demchenko, O. E. Yadlovskiy, L. S. Bobkova, A. M. Demchenko Synthesis and antiviral activity of derivatives of 1-(41-chlorophenyl)-3-aryl-3-hydroxy-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3*H*-imidazo[1,2-*a*]azepinium for Flu A H1N1 California/07/2009 and Flu A H3N2 Brisbane/10/2007 // Фармакологія та лікарська токсикологія, № 6 (61)/2018. С. 44–51.
43. С. А. Демченко, Н. М. Чаленко, Т. А. Бухтіарова<sup>1</sup>, Н. М. Серединська, Л. С. Бобкова<sup>1</sup>, О. Є. Ядловський, А. М. Демченко Синтез й анальгезуюча активність 6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепінів // Фармакологія та лікарська токсикологія, № 4–5 (60)/2018 – с. 25–31
44. С. А. Демченко<sup>1</sup>, Г. О. Єрьоміна, Л. О. Перехода, Т. А. Бухтіарова, Л. С. Бобкова, А. М. Демченко Синтез та анальгезуючі властивості похідних (3-алліл-4-арил-3*H*-тіазол-2-їліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-їл)феніл]амінів // Фармацевтичний журнал, 2017, № 1 – С. 67–73.
45. Демченко С. А., Єрьоміна Г. О., Перехода Л. О., Ядловський О. Є., Бобкова Л. С., Демченко А. М. №111015 Україна, МПК С07В 43/00 А61К 31/427 (2006.01) А61Р 29/ (2006.01). Гідробромід (3-етил-4-феніл-3*H*-тіазол-2-їліден)-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло-[4,3-*a*]азепін-

3-іл)феніл]аміну, що проявляє анальгезуючу активність. Заявка № u 2016 04704; Заявл. 26.04.16. Опубл. 25.10.16. Бюл. № 20.

46. Демченко С.А., Єр'оміна Г. О., Перехода Л.О., Демченко А.М. Синтез та властивості похідних 3-(41-амінофеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4] триазоло[4,3-а]азепінів // Матеріали XXIV Української конференції з органічної хімії Полтава 19-23 вересня 2016 р. – С. 217.
47. S. A. Demchenko<sup>1</sup>, Yu. A. Fedchenkova<sup>2</sup>, L. S. Bobkova<sup>1</sup>, L. P. Artemchuk<sup>1</sup>, A. M. Demchenko The synthesis and the study of the antitumor activity of 1,4-diaryl-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a triazacyclopenta[cd]azulene derivatives // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2019. – Т. 17, вип. 1 (65) – С. 3–12.
48. Білуха М.Т. Методологія наукових досліджень: Підручник / М.Т. Білуха. – К.: АБУ, 2002. С. 480.
49. Крушельницька О.В. Методологія та організація наукових досліджень: Навч. Посібник. О.В. Крушельницька. – К.: Кондор, 2003. С. 192.
50. П'ятницька-Позднякова І.С. Основи наукових досліджень у вищій школі: Навч. Посібник. І.С. П'ятницька-Позднякова. – К., 2003. С. 116.
51. Основи наукових досліджень. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.info-library.com.ua/books-book-162.html>. – Назва з екрану (08.04.2020).
52. Загальні методи наукового пізнання. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://moodle.ipc.kpi.ua/moodle/file.php/256/nd8.pdf>. – Назва з екрану (08.04.2020).
53. Методи і методологія пізнання. Загальнонаукові методи емпіричного і теоретичного пізнання. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://daviscountydaycare.com/naukove-pznannya-jogo-formi--metodi/40-metodi--metodologiya-pznannya-zagalnonaukov-metodi-emprichnogo--teoretichnogo-pznannya.html>. – Назва з екрану (08.04.2020).

54. Загальнонаукові методи дослідження. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : [http://stud.com.ua/24306/politologiya/zagalnonaukovi\\_metodi\\_doslidzhennya](http://stud.com.ua/24306/politologiya/zagalnonaukovi_metodi_doslidzhennya). – Назва з екрану (08.04.2020).
55. Ядерный магнитный резонанс (ЯМР). [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.xumuk.ru/organika/397.html>. – Назва з екрану (08.04.2020).
56. Робертс Дж. Ядерный магнитный резонанс. Применение в органической химии / Дж. Робертс. – Москва, 1961. – С. 5. – Назва з екрану (08.04.2020).
57. Nuclear magnetic resonance. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : [https://en.wikipedia.org/wiki/Nuclear\\_magnetic\\_resonance](https://en.wikipedia.org/wiki/Nuclear_magnetic_resonance). – Назва з екрану (08.04.2020).
58. Елементний аналіз. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : [http://znaimo.com.ua/Елементний\\_аналіз](http://znaimo.com.ua/Елементний_аналіз). – Назва з екрану (08.04.2020).
59. Virtual screening. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : [https://en.wikipedia.org/wiki/Virtual\\_screening](https://en.wikipedia.org/wiki/Virtual_screening). – Назва з екрану (08.04.2020).
60. Виртуальный скрининг фармакологического профиля [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://medicalplanet.su/farmacia/784.html>. – Назва з екрану (08.04.2020).
61. Виртуальный скрининг. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.itbiotech.ru/index.php/service/virtualsecreening>. – Назва з екрану (08.04.2020).
62. Методы «виртуального» скрининга. – Режим доступу: <http://www.ipac.ac.ru/kb2.html>. – Назва з екрану (08.04.2020).
63. Компьютерный прогноз биологической активности химических соединений как основа для поиска и оптимизации базовых структур новых лекарств. – Режим доступу: <http://www.chemnet.ru/rus/publ/Poroykov>. – Назва з екрану (08.04.2019).

64. Програма PASS Online. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.pharmaexpert.ru/passonline>. – Назва з екрану (08.04.2019).
65. ChemAxon. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://https://chemaxon.com/products>. – Назва з екрану (02.04.2020).
66. LogP. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.sirius-analytical.com/science/logp>. – Назва з екрану (02.04.2020).
67. Определение logP  $\alpha$ -аминофосфонатов методами компьютерной химии. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.rusnauka.com/14\\_ENXXI\\_2009/Chimia/46015.doc.htm](http://www.rusnauka.com/14_ENXXI_2009/Chimia/46015.doc.htm). – Назва з екрану (02.04.2020).
68. Гідрофільно-ліпофільний баланс. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://chemiday.com/uk/encyclopedia/11-1-0-72>. – Назва з екрану (08.04.2020).
69. Hydrophilic-lipophilic balance. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : [https://en.wikipedia.org/wiki/Hydrophilic-lipophilic\\_balance](https://en.wikipedia.org/wiki/Hydrophilic-lipophilic_balance). – Назва з екрану (08.04.2020).
70. Гідрофільно-ліпофільний баланс. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://studfile.net/preview/5063889/page:37/>. – Назва з екрану (08.04.2020).
71. GUSAR Online. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://pharmaexpert.ru/GUSAR/acutoxpredict.html>. – Назва з екрану (08.04.2020).
72. Граник В.Г., Жидкова А.М., Курятов Н.С. и др. Ацетали лактамов. VII. Исследование алкилирования N-метиллактамов и лактимных эфиров диметилсульфатом// ХГС. – 1973. – №11. С. 1532–1535.
73. Demchenko A.M., Nazarenko K.G., Makei A.P., Prikhod'ko S.V.; Kurmakova I.N., Tretyak A.P. Synthesis and Anticorrosion and Biocidal Activity of Triazoloazepine Derivatives./ Russian Journal of Applied Chemistry; vol. 77; nb. 5; (2004); P. 790 – 793.
74. Demchenko S.A., Bobkova, L.S. Yadlovskiy O. E., Bukhtiarova T.A., Demchenko A.M. Synthesis of derivatives of 5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-

triazacyclopenta[cd]azulenes and their effect on platelet aggregation// Pharmacology and drug toxicology.- 2019.- №1, v.13.- P. 28-34.

75. Demchenko S.A., Palamarchuk Yu.O., Yadloviskyi O.E., Fedchenkova Yu.A. Anxiolytic and anticonvulsant activity of 3-aryl-1-(4<sup>1</sup>-methoxyphenyl)-1-(6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]azepine-3-yl-methyl)-urea derivatives //P. 88-96.
76. Davies, J.T. A quantitative kinetic theory of emulsion type, I. Physical chemistry of the emulsifying agent Gas/ Liquid and Liquid/Liquid Interface (Proceedings of the International Congress of Surface Activity), 1957, 426–38
77. Griffin, W. C. Calculation of HLB Values of Non-Ionic Surfactants , Journal of the Society of Cosmetic Chemists, 1954, 5 (4), P. 249-256.
78. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения. Сидоров К.К.. Токсикология новых промышленных химических веществ. – М. : Медицина, 1979. – Вып. 13. – С. 47–51.
79. Hansten P.D., Horn J.R., Hazlet T.K. ORCA: Operational Classification of Drug Interactions. J. Am. Pharm. Assoc. 2001; P. 41, 161-165.
80. Ізопропіловий спирт. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://uk.wikipedia.org/wiki/ Ізопропіловий\\_спирт](http://uk.wikipedia.org/wiki/Ізопропіловий_спирт). – Назва з екрану (04.04.2017).
81. Етанол. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://uk.wikipedia.org/wiki/Етанол>. – Назва з екрану (04.04.2017).
82. Филимонов Д. А., Пороиков В. В., Глориезова Т. А., Лагунин А. А., Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ PASS № 2006613275 от 15 сентября 2006 г., Федеральная служба по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам, Москва.
83. Filimonov D. A., Poroikov V. V., in Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening, A. Varnek, A. Tropsha (Eds.), RSC Publishing, Cambridge, 2008, p. 182.

84. Filimonov D., Lagunin A., Rudik A., Druzhilovsky D., Ivanov S., Pogodin P., Poroikov V., in Abstracts of the 19th European Symposium on Quantitative StructureActivity Relationships, Vienna, Austria, August 26–30, 2012. P. 60.