

Міністерство освіти і науки України
Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя
ННІ природничо-математичних, медико-біологічних наук та
інформаційних технологій
Кафедра хімії та фармації
Освітньо-професійна програма:
Хімія, медична і фармацевтична хімія
Спеціальність: *102 Хімія*

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на здобуття освітнього ступеня магістр

Синтез та властивості похідних 4-аміноантипірину

студента **Ніколаєнка Владислава Олександровича**

Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук, професор

Демченко Анатолій Михайлович

кандидат хімічних наук, доцент **Циганков Сергій Андрійович**

Рецензенти: доцент кафедри хімії, технологій та фармації

Національного університету «Чернігівський колегіум» імені Т.Г.Шевченка

канд.фарм.наук **Янченко В.О.;**

доцент кафедри агрономії, Відокремленого підрозділу Національного університету біоресурсів і природокористування України «Ніжинський агротехнічний інститут», к.б.н. **Семеніхін А.В.**

Допущено до захисту

Завідувач кафедри хімії та фармації

«15» грудня 2023 р. _____/В.В. Суховєєв/

ЗМІСТ

Вступ.....	3
РОЗДІЛ I. БУДОВА ТА ВЛАСТИВОСТІ	
ПОХІДНИХ 4-АМІНОАНТИПІРИНУ	
1.1. Характеристика будови 4-аміноантипірину та його похідних.....	6
1.2. Способи одержання похідних 4-аміноантипірину	8
1.3. Біологічна активність похідних піразолону	10
1.4. Використання похідних піразолону в сільському господарстві	17
1.5. Заключення. Постановка задачі.....	19
РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ	
2.1. Матеріали	21
2.2. Хімічний аналіз	21
2.3. Дослідження противірусної активності синтезованих сполук.....	21
2.4. Комп'ютерне моделювання противірусної активності.....	23
РОЗДІЛ III. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ	
ПОХІДНИХ 4-АМІНОАНТИПІРИНУ	
3.1. Синтез похідних 4-аміноантипірину.....	25
3.2. Дослідження противірусної активності похідних 4-аміноантипірину.....	30
ВИСНОВКИ.....	32
ПЕРЕЛІК ІНФОРМАЦІЙНИХ ДЖЕРЕЛ	33

ВСТУП

Актуальність теми. Піразолон є п'ятичленним лактамним кільцем, що містить у своїй структурі два атоми азоту та одну кетонну групу. Були представлені численні похідні піразолону з різними біологічними, фармакологічними та хімічними застосуваннями. Коли піразолони були відкриті, вони були відомі лише як НПЗЗ, але останнім часом вони відіграють різноманітну роль у лікуванні кількох ускладнень, таких як церебральна ішемія, серцево-судинні захворювання, антибактеріальну, антиоксидантну, протипухлинну та кілька інших фармакологічних дій. Протягом останніх кількох десятиліть похідні піразолону використовувалися для різних біохімічних застосувань. Деякі з цих похідних, такі як метамізол, феназон, амінопірин і пропіфеназон, широко використовуються як протизапальні та анальгетики. Хімічний склад піразолону привертає все більшу увагу завдяки його різноманітним фармакологічним властивостям, таким як протипухлинні, болезаспокійливі, протизапальні, антимікробні, антиоксидантні, протигрибкові, противірусні, антидіабетичні та деякі інші біологічні дії [1–5].

Вважається, що похідні піразолону беруть участь у різноманітних біохімічних і фізіологічних реакціях, тому постійно розгортаються програми наукових досліджень щодо імпровізованих методів синтезу для отримання численних похідних піразолону. З останнього десятиліття багато роботи йде над ядром піразолону. Вчені розробили різноманітні нові сполуки, пов'язані з цією частиною, і перевірили їх на різну фармакологічну активність, щоб отримати молекулу з бажаною фармакологічною активністю.

Мета роботи: синтез та дослідження противірусної активності 4-аміноантипірину.

Завдання дослідження:

- здійснити огляд наукової літератури з теми магістерської роботи;
- провести дослідження деяких властивостей синтезованих сполук;
- проаналізувати одержані результати щодо противірусної ефективності синтезованих сполук та відібрати перспективні речовини;

– розглянути залежність: структура – активність синтезованих сполук.

Об’єкт дослідження: нові похідні піразолонів.

Предмет дослідження: синтез, противірусна активність нових похідних 4-аміноантипірину.

Наукова новизна одержаних результатів. Синтезовано нові похідні 4-аміноантипірину. Підтверджено їх будову за допомогою ПМР-спектроскопії та елементним аналізом. Первинну оцінку біологічної активності нових похідних 4-аміноантипірину здійснено на противірусну активність.

Практичне значення одержаних результатів. Одержані результати підтверджують високу біологічну активність похідних 4-аміноантипірину та свідчать про доцільність подальших досліджень у цьому напрямку з метою пошуку нових перспективних лікарських засобів.

Особистий внесок дослідника. Здобувачем проведено огляд наукової літератури, виконано експериментальну частину роботи на базі відділу медичної хімії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» та на кафедрі хімії та фармації Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя. Ідея розробки належить науковим керівникам. Обговорення результатів дослідження, формування структури роботи, формулювання висновків проводились сумісно з керівниками.

Апробація результатів досліджень. Результати досліджень апробовано на V науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю (17 листопада 2022 р., Харків) та IX Міжнародній заочній науково-практичній конференції молодих учених (23 травня 2023 р., Ніжин).

Публікації. За матеріалами магістерського дослідження опубліковано 2 тез доповідей.

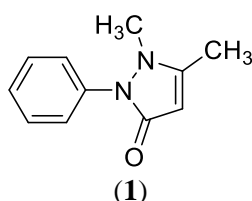
Структура і обсяг роботи. Кваліфікаційна робота складається із вступу, огляду літературних джерел, матеріалів і методів досліджень, експериментальної частини, що включає виклад отриманих результатів та їх обговорення, висновків і списку використаних джерел, до складу якого входить 126 найменувань.

Кваліфікаційна робота налічує 47 сторінок друкованого тексту, проілюстрована 1 таблицею та схемами реакцій.

РОЗДІЛ I. БУДОВА ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 4-АМІНОАНТИПИРИНУ

1.1. Характеристика будови 4-аміноантипірину та його похідних

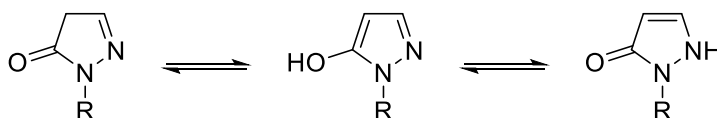
4-Аміноантипірин **1** – ампірон, 4-амінофеназон і 1,5-диметил-2-феніл-4-амінопіразолон, 4-Aminopyridine [6,7]) – органічна сполука, яка належить до класу піразолонів, що є похідними піразолу, який належить до 5-членних гетероциклів та містить два сусідніх атоми Нітрогену і має додаткову карбонільну (C=O) групу:



Піразол або 1*H*-піразол – ароматична молекула і, як і його структурний ізомер імідазол, містить пірролоподібний і піридиноподібний атом Нітрогену, але в положеннях 1 і 2 (1,2-діазол).



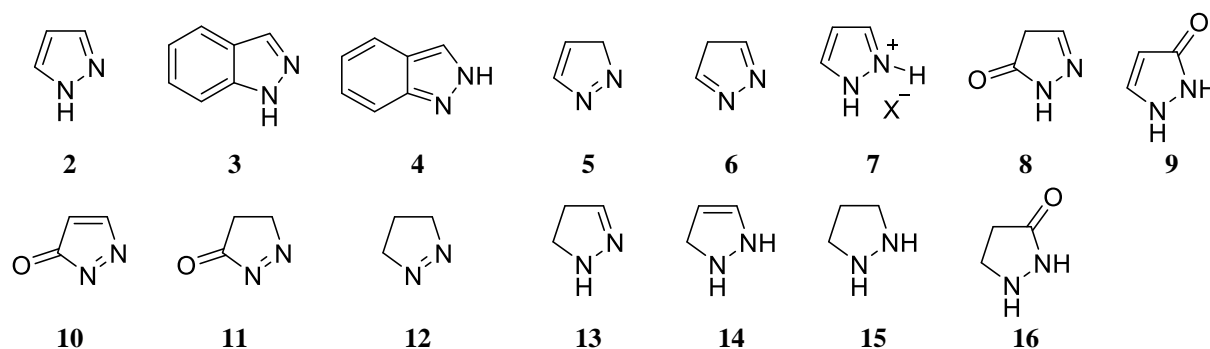
Ці ізомери можуть взаємоперетворюватися через лактам-лактимну та іміно-енамінну таутомерію; ці перетворення часто демонструють фотохромізм.



Для похідних піразолону ізомер 3-піразолону можна стабілізувати *N*-алкільними або *N*-арильними замісниками.

Ароматичні сполуки з двома подвійними зв'язками включають основні структури, такі як піразол **2**, індазол **3** та ізоіндазол **4**, а також їх неароматичні ізомери, піразоленін (3*H*-піразол) **5**, ізопіразол (4*H*-піразол) **6** і 1*H*-піразол-2-ієві солі **7**. Інші піразольні структури, що містять карбонільні групи, включають 1*H*-піразол-5(4*H*)-он **8**, 1*H*-піразол-3(2*H*)-он **9**, 3*H*-піразол-3-он **10** та 4,5-дигідро-3*H*-піразол-3-он **11**. Піразоліни, такі як 4,5-дигідро-3*H*-піразол або D¹-піразолін **12**, 4,5-дигідро-1*H*-піразол або D²-піразолін **13** і 2,3-дигідро-

1*H*-піразол або D³-піразолін **14** також представлені. Піразолідин **15** і піразолідин-3-он **16** є типовими структурами без подвійних зв'язків. Усі ці структури можуть мати заміщення на будь-якому з атомів вуглецю [8].



Теоретично досліджено структурні та кінетичні аспекти утворення піразольного циклу за реакцією етоксиметиленмалононітрилу та гідразингідрату в газовій фазі та фазі розчинника [9,10]. Теоретичне дослідження конформації, таутомерії, основності, протонування, а також властивостей ЯМР було обчислено та вивчено для 1-, 2- та 3-піразолінів, а також деяких похідних [11–17].

Термодинамічна стабільність молекул піразолу, а також катіонних і біполярних (карбеноїдних) проміжних сполук у газовій фазі та у водному розчині, утворених шляхом електрофільного заміщення (протон як модельний електрофіл) 1,2- та 1,3-азолів порівнювали на основі аналізу квантово-хімічних розрахунків, виконаних на теоретичному рівні DFT/B3LYP/6-31G(D) з поправками на нульову енергію [18].

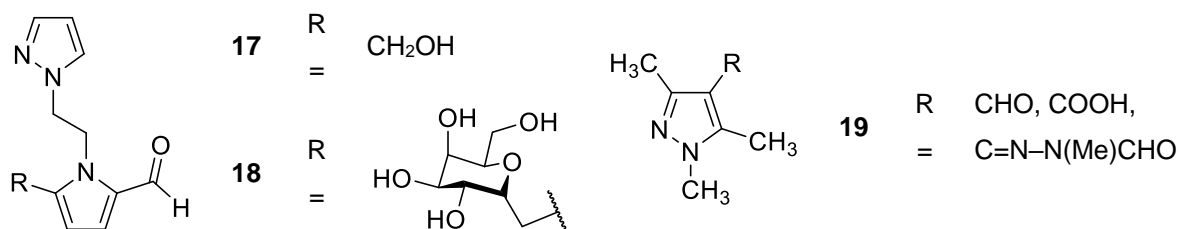
4-Аміноантипирин – амфотерний, оскільки містить карбонільну групу (>C=O) і аміногрупу (-NH) в сусідньому положенні, з переважанням кислотних властивостей. Легко вступають у реакції заміщення, конденсації з альдегідами, кетонами, естерами і нітрилами тощо.

Як слабка кислота, 4-аміноантипирин, утворює солі з лужними металами і мінеральними кислотами. Досить легко утворює діазонієві солі. Цей процес важливий у синтезі багатьох органічних продуктів. Здатний до окиснення, утворюючи оксиди або інші окиснені похідні. Тобто, ці хімічні властивості дозволяють використовувати 4-аміноантипирин як реагент або проміжний

продукт у синтезі органічних сполук та в різних хімічних дослідженнях.

За своїми фізичними властивостями, 4-антипірин – світло-жовта або коричнева тверда маса, сформована дрібними кристалами, без запаху. У воді розчиняється в співвідношенні 56 г/л (при 20 °С) з формуванням чистого прозорого розчину. Характеризується стабільністю і стійкістю в оптимальних умовах навколишнього середовища і правильному зберіганню, при дотриманні режиму та тиску.

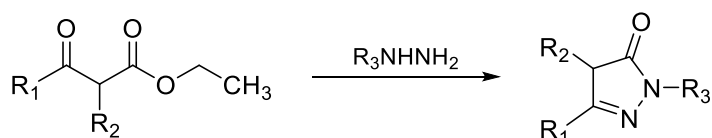
Натуральні продукти піразолу рідко зустрічаються в природі через труднощі біосинтезу зв'язку $N\equiv N$ живими організмами. У роботі [19] описано виділення, медичне значення та шляхи синтезу природних піразолів. Піразол природні продукти **14** і **18** були виділені з насіння кавуна (*Citrullus lanatus*), які оцінювали на інгібування меланогенезу [20]. З індонезійської морської губки роду *Cinachyrella* виділено три алкалоїди піразолу **19** і оцінено їх цитотоксичність щодо клітинних ліній мишей L5178Y [21].



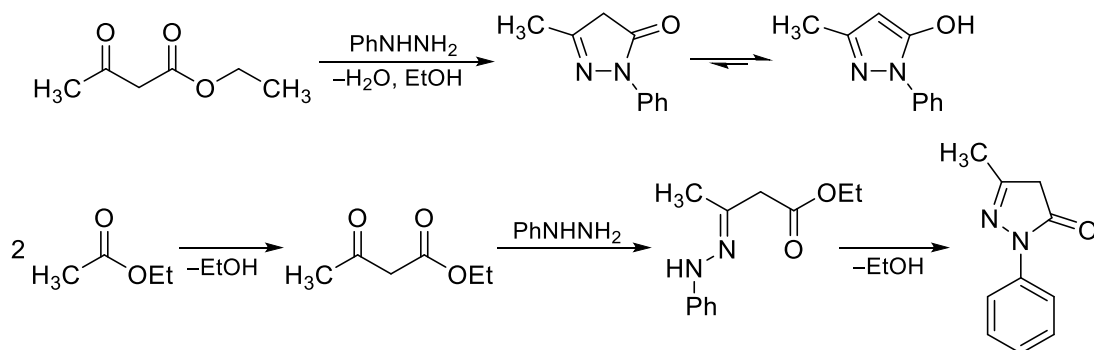
Протягом останніх років з'явилося більше літератури про синтез і реакційну здатність піразольних систем. Крім того, застосування піразольного кільця в медичній хімії знайшло численні застосування у відкритті ліків.

1.2. Способи одержання похідних 4-аміноантипірину

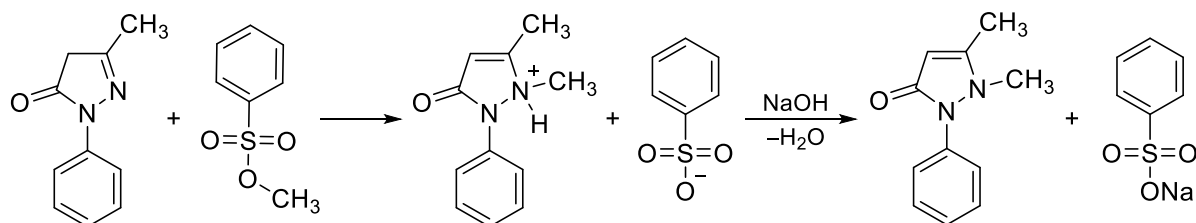
У роботі [22] узагальнено останні досягнення в синтезі піразолонів. Конденсація гідразинів з β -кетоефірними сполуками є класичним методом синтезу піразолонів, каталітичними умовами зазвичай є використання органічної основи, як піперидин, або неорганічної основи, як NaH, у системі киплячого розчинника етанолу або метанолу.



Перший синтез піразолонів здійснено у 1883 р. Л. Норром реакцією конденсації між етилацетоацетатом і фенілгідразином [23]

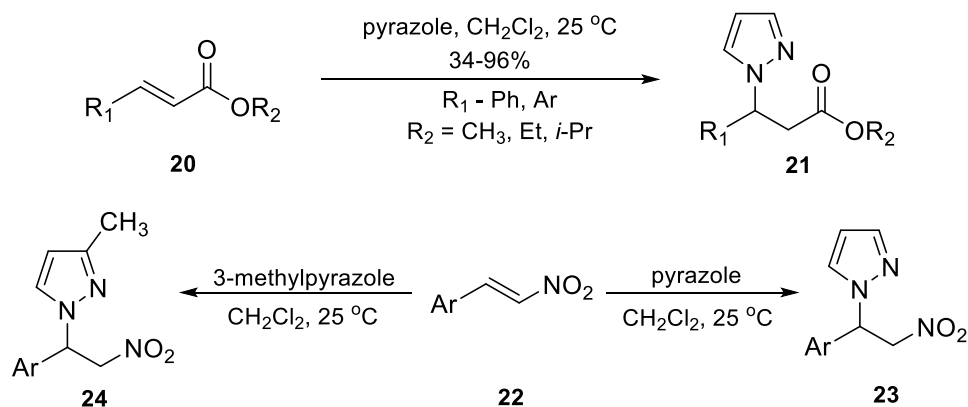


Реакцію проводять у нейтральному середовищі, оскільки в кислому фенілгідразин вступає в реакцію в іншій таутомерній формі, у результаті чого при циклізації одержують побічний продукт, який знижує вихід і якість основного продукту – антипірину. Лужне середовище також неприйнятне, оскільки відбувається сильне осмолення. Одержаний фенілметилпіразолон метилують, а потім обробляють лугом і виділяють вільний антипірин:



Ядро піразолонів широко використовувалося для остаточного синтезу широкого спектру похідних, включаючи спірогетероцикли та ацилювання [24], що містить кілька реактивних сайтів. Електрофільне заміщення в положенні С-4 піразолонів є ефективним синтетичним шляхом для конструювання піразолонів, пов'язаних з хіральними групами, і 4-дизаміщених піразолонів. Крім того, як важливий синтон, α , β -ненасичені піразолони (R_1 : C C-R`/C N-R`/C O) можуть бути перетворені в різноманітні піразолони. Коли R_1 є C CR', вони можуть піддаватися приєднанню 1,4-Міхаеля як акцептори для створення 4-заміщених аналогів піразолу.

Авторами [25] встановлено, що солі Аргентуму та Цинку каталізують приєднання алкінів до NH-зв'язку піразолів. Ними розроблено приєднання піразолу за Міхаелем до *a,b*-ненасичених-*b*-кетоестерів **20** з утворенням **21** при кімнатній температурі [26] та аза-приєднання піразолу і 3-метилпіразолу до нітроалкенів **22** з утворенням **23** [27] і **24** [28] відповідно.

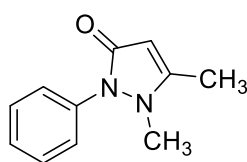


Нанотрубки оксиду магнію використовувалися як каталізатор похідних піразолілу 1,4-дигідропіридину з проміжної сполуки піразолу [29]. А DBU- було описано приєднання Міхаеля індазолів з енонами [30]. Піразоли реагували з ацилбромацетиленами в твердому оксиді алюмінію при кімнатній температурі з утворенням 2,2-ді(піразол-1-іл)енонів [31].

1.3. Біологічна активність похідних піразолону

Починаючи з 1883 р. синтез антипірину Норром, велику увагу викликала анальгетична та жарознижувальна активність аналогів піразолону [32].

Антипірин **1** (1887 р.) був першим похідним піразолону, що знижував температуру та використовувався для лікування артриту, опорно-рухового апарату та суглобів [33]. Знято з ринку в 1970-х роках через його здатність до утворення нітрозамінів.



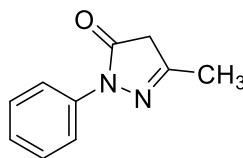
1

Протягом останніх років піразоли знайшли численні застосування у фармацевтичній хімії, і багато біологічних дій з використанням цих каркасів

призвели до запатентованих і схвалених препаратів-кандидатів.

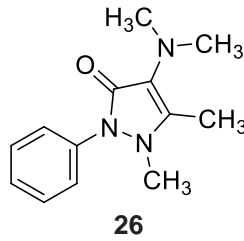
Назва препарату	Назва IUPAC	Використання
Антипірин	1,2-дигідро-1,5-диметил-2-феніл-3 <i>H</i> -піразол-3-он	Анальгетик, Жарознижуючий засіб
Пропіфеназон	1,5-диметил-2-феніл-4-пропан-2іл піразол-3-он	Знеболювальний, протизапальний, при ревматизмі, при серцево- судинних захворюваннях
Фенілбутазон	4-бутил-1,2-дифеніл-піразолідин-3,5-діон	Знеболювальний жарознижуючий, Протизапальні ліки, при ревматизмі, при серцево-судинних захворюваннях

Едаравон **25** (Radicava, Mitsubishi Pharma) застосовують як антиоксидант – поглинач вільних радикалів – для лікування бокового аміотрофічного склерозу (БАС), гострого інсульту [34], при церебральній ішемії, ревматизмі, серцево-судинних захворюваннях [35, 36].

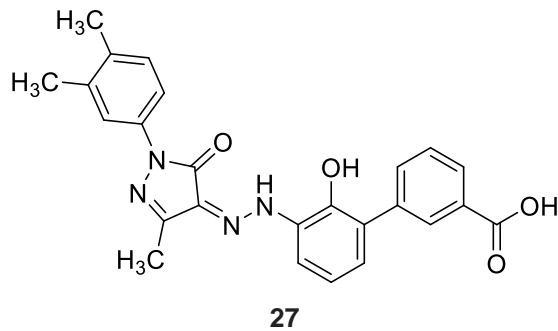


25

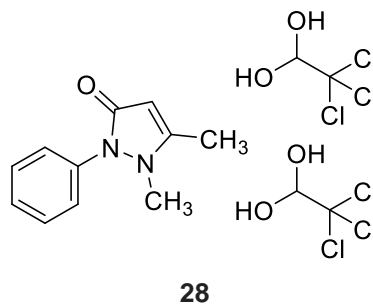
Амінофеназон **26** (Pyramidon, Hoechst AG) засіб проти лихоманки, характеризується жарознижувальною та протизапальною дією. Застосовували у дихальних тестах для вимірювання метаболічної активності цитохрому Р-450 при оцінці функції печінки [37, 38].



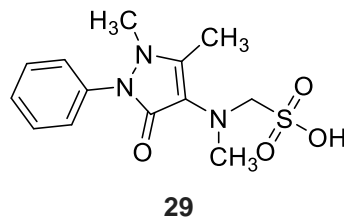
Ельтромбопаг (Revolade™, Novartis) **27** використовувався для лікування низького рівня тромбоцитів у дорослих з ідіопатичною хронічною імунною тромбоцитопенією [39].



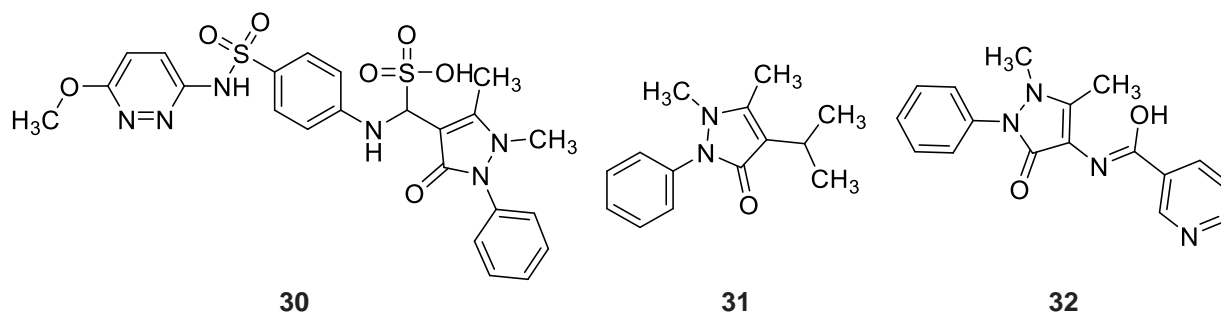
Дихлоральфеназон (Dichloralphenazone) **28** використовувався для полегшення мігрені та судинних головних болів [40, 41].



Метамізол (Novalgin, Algocalmin, Analgin, Optalgin, Dipyrone) **29** використовувався для періопераційного болю, болю при раку, гострої травми та інших форм болю і вважається найсильнішим жарознижуючим засобом [42, 43].

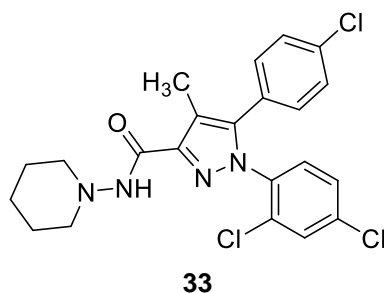


Кілька досліджуваних молекул, що містять піразолон, розглядалися як кандидати на лікарські засоби, включаючи сульфамазон **30** [44, 45], пропіфеназон **31** [46, 47] і ніфеназон **32** [48, 49].

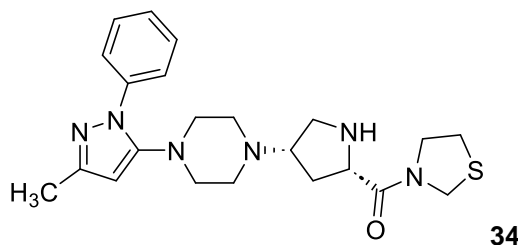


Що стосується похідних піразолону, важливо підкреслити величезну різноманітність класів синтетичного піразолону, опублікованих у численних дослідженнях. На даний момент наявні огляди щодо похідних піразолону в основному стосуються їх каталітичного асиметричного синтезу або координації, а комплексний огляд біоактивності та дослідження SAR все ще залишаються незавершеними. Серед препаратів, похідних піразолону, схвалених FDA, слід відмітити:

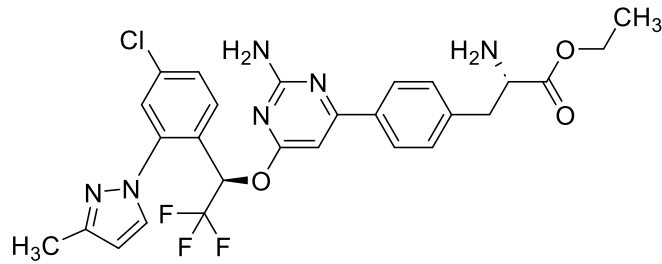
Римонабант **33** (Acomplia™, Sanofi-Aventis) агоніст канабіноїдного рецептора CB1, який використовували для зниження апетиту. Вилучений із медичної практики (2008 р.) через психіатричні побічні ефекти [50, 51].



Тенелігліптин **34** (Tenelia™, Mitsubishi Tanabe Pharma) препарат для лікування цукрового діабету 2 типу; належить до інгібіторів дипептидилпептидази 4 (DPP-4) [52, 53].

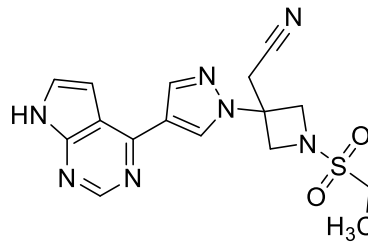


Телотристат етил **35** (Xermelo™, Lexicon) – інгібітор триптофангідроксилази для лікування дорослих з діареєю, пов'язаною з карциноїдним синдромом [54, 55].



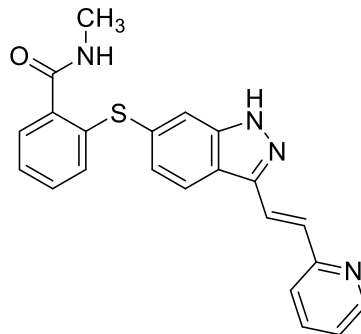
35

Барицитиніб **36** (Olumiant™, Incyte Corporation і Eli Lilly) інгібітор Janus кінрази для лікування ревматоїдного артрити [56, 57].



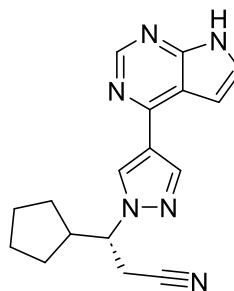
36

На ринку з'явилося кілька протипухлинних препаратів, схвалених FDA. Акситиніб **37** (Inlyta™, Pfizer), є інгібітором тирозинкінази для лікування прогресуючої нирково-клітинної карциноми [58, 59].



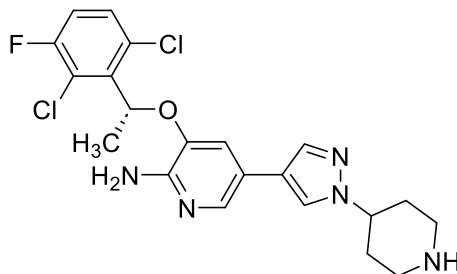
37

Руксолітиніб **38** (Jakafi™, Incyte Corporation) є інгібітором кінрази Janus 1 і 2 для лікування пацієнтів із мієлофіброзом середнього або високого ризику, який може призвести до гострого мієлоїдного лейкозу [60, 61].



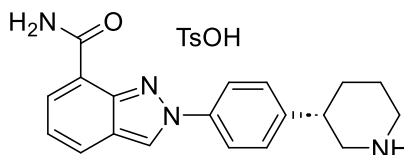
38

Кризотиніб **39** (Xalkori™, Pfizer) як є протипухлинним препаратом, що діє як інгібітор ALK (кіназа анапластичної лімфоми)/с-MET (мезенхімально-епітеліальний фактор переходу), схвалений для лікування деяких видів недрібноклітинного раку легенів [62, 63].



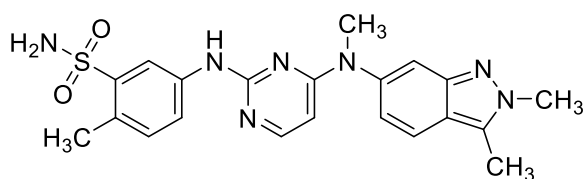
39

Нірапаріб **40** (Zejula™, Tesaro і Merck), є інгібітором полі(АДФ-рибозо) полімерази (PARP) для лікування раку яєчників [64, 65].



40

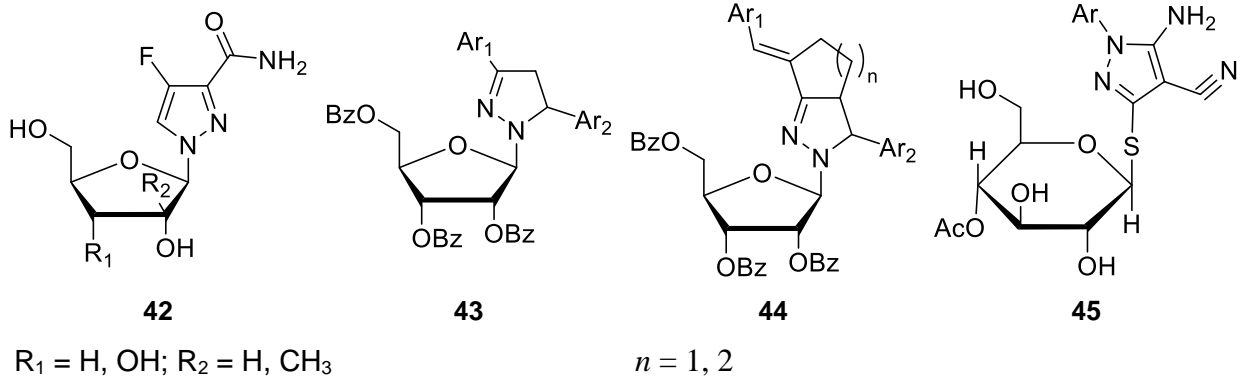
Пазопаніб **41** (Votrient™, GlaxoSmithKline) є потужним і селективним багатоцільовим інгібітором тирозинкінази рецептора VEGF, який блокує ріст пухлини та пригнічує ангиогенез для лікування нирково-клітинної карциноми [66, 67].



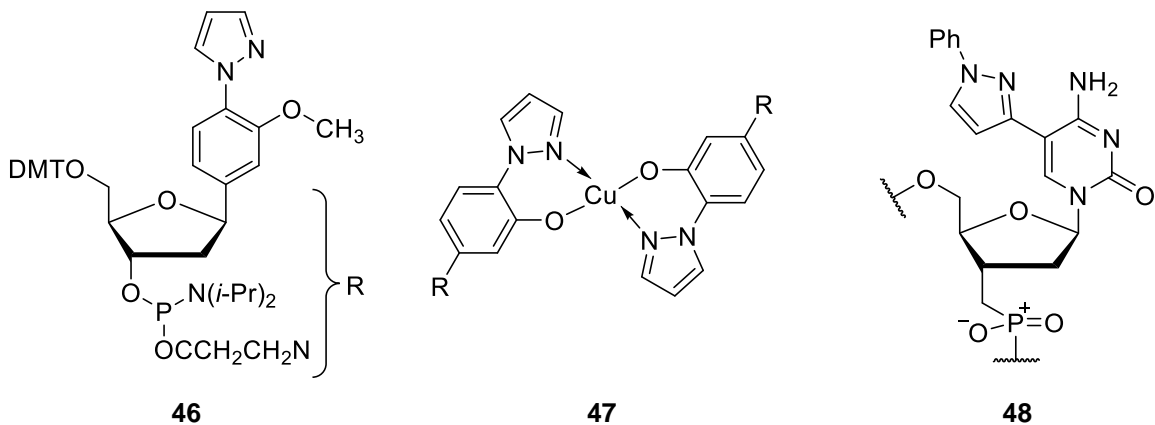
41

Авторами одержано ряд нових нуклеозидних аналогів 4-фтор-1*H*-піразол-3-карбоксаміду **42** [68] та оцінено їх як потенційних інгібіторів реплікації РНК-вірусу, включаючи вірус гепатиту С (HCV) [69]. Високоєфективний 5-(5-метилпіразолу)-3-іл)-20-еоксицитидин одержано циклоконденсацією 1,2-алленових кетонів і гідразинів [70]. Піразолінонуклеозидні аналоги **43** і **44** одержані з альдегідів і циклоалканонів [71]. Карбоциклічні нуклеозидні аналоги з піразоловими нуклеосоосновами оцінено на активність проти ВІЛ-1 [72].

Тіоглікозиди **45** синтезовані як аналоги дезорибавірину [73].



У роботі [74, 7] досліджено лігандозиди, синтезовані для комплексоутворення із йонами Cu(II) з утворенням біарилпіразол-фенольного нуклеозиду **46**, який утворює з ДНК стабільну пару після комплексоутворення з йоном Cu(II) [76]. Шляхом зшивання координаційного іону міді **47** в комплексоутворюючу структуру подвійної спіралі ДНК [77]. 1-Феніл-1*H*-піразол-3-іл-2-дезокситидиновий мономер **48** був включений в олігонуклеотиди та демонстрував дуплексну стабілізацію властивостями завдяки ефективним властивостям стекування у великій борозенці дуплексів ДНК:РНК [78].

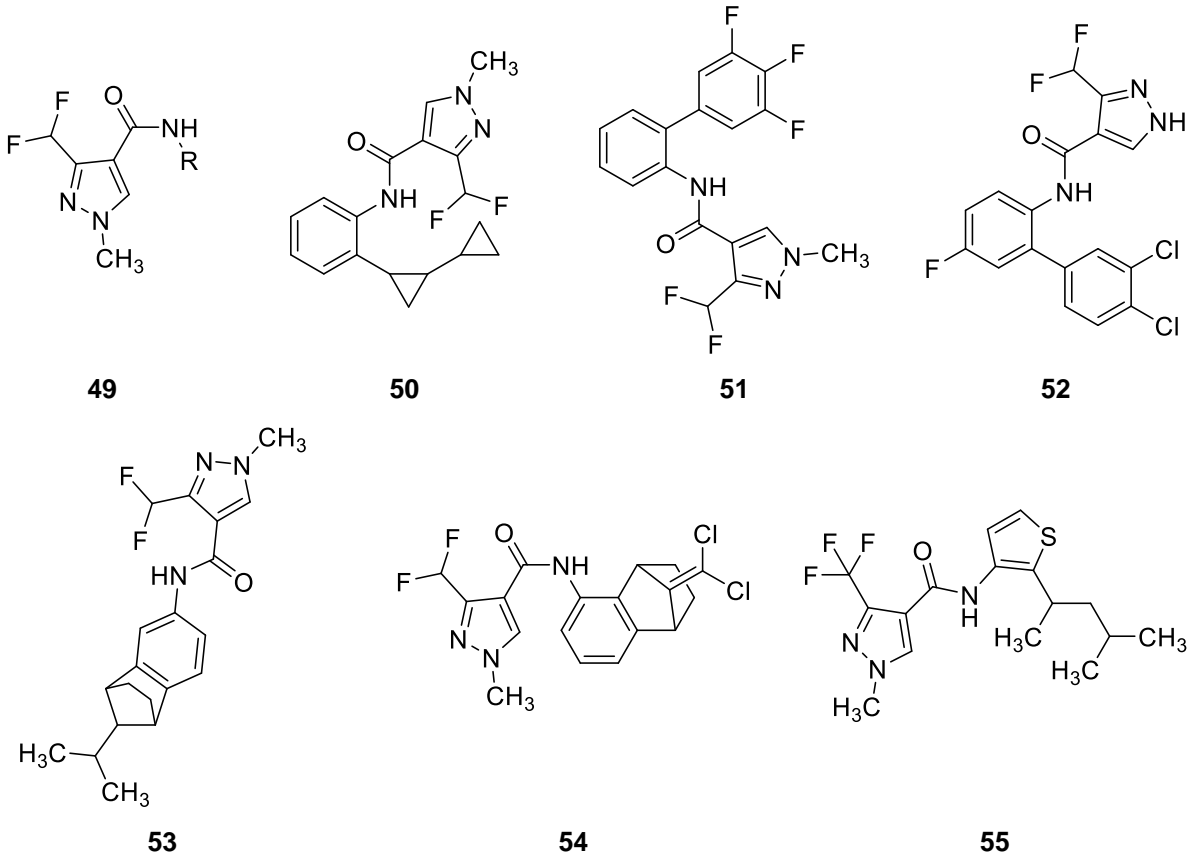


В останні роки досліджено хімію та біологічну активність піразолону та синтезовано нові піразолони з легкодоступних вихідних матеріалів [79, 80].

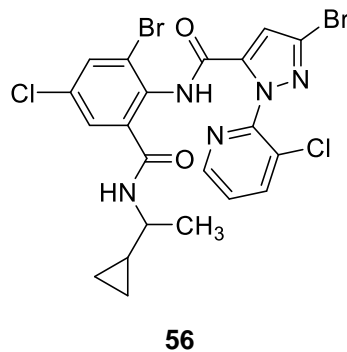
1.4. Використання похідних піразолону в сільському господарстві.

Кілька фторованих агрохімікатів піразолу були схвалені для використання як пестицидів **49**. Інгібітори сукцинатдегідрогенази (SDHI) втручаються в ланцюг транспортування електронів циклу трикарбонових кислот (ТСА) грибів і, таким чином, є ефективними фунгіцидами. Ці інгібітори

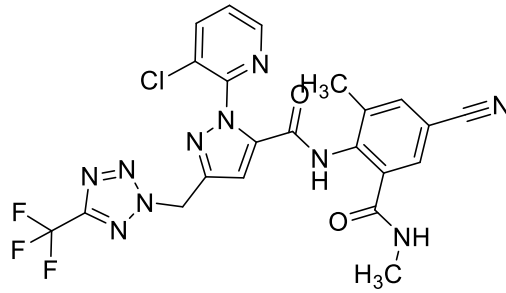
мають спільне 3-ди- або три-фторметилпіразол-4-карбоксамідне ядро, яке представлено декількома комерційними продуктами, такими як Sedaxane **50** (Vibrance™, Syngenta) [81, 82], флуксапіроксад **51** (Xemium™, BASF) [83, 84], Біксафен **52** (Силтра Хпро™, Bayer Cropscience) [85, 86], ізопіразам **53** (Reflect™, Syngenta) [87, 88], Бензондіфлупір **54** (Solatenol™, Syngenta) [89, 90], і Penthiopyrad **55** (Vertisan™, DuPont) [91, 92].



Цикланіліпрол **56** (Harvanta™, Summit Agro USA) є антраніламідним підкласом інсектицидів, що активують рецептори ріанодину, які демонструють хороший контроль широкого спектру лускокрилих шкідників [93, 94].

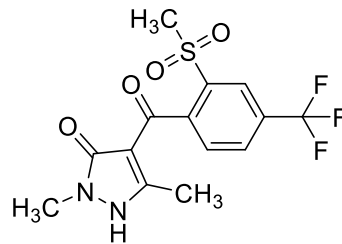


Тетраніліпрол **57** (Vayego™, Bayer CropScience) є підкласом антраніламідів інсектицидів, що активують ріанодиновий рецептор [95, 96].



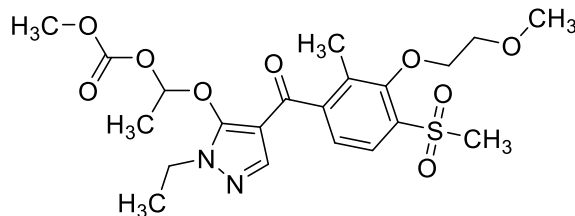
57

Пірасульфотол **58** (Huskie™, Bayer CropScience) є інгібітором 4-гідроксифенілпіруватдіоксигенази (HPPD) [97, 98].



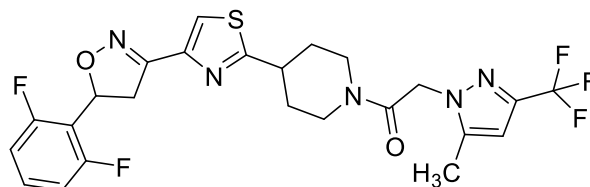
58

Толпіралат **59** (ShieldEx 400SC™, ISK Biosciences) селективний інгібітор гербіциду 4-гідроксифенілпіруватдіоксигенази (HPPD) для боротьби з широким спектром злакових і широколистих бур'янів [99, 100].



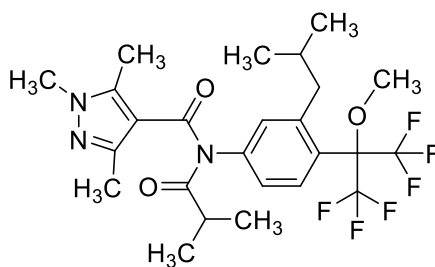
59

Оксатіапіпролін **60** (Orondis™, DuPont Cropscience) представник класу піперидинілітіазолізоксазолі фунгіцидів з винятковою активністю проти хвороб рослин, спричинених збудниками ооміцетів [101, 102].



60

Піфлубумід **61** (Danikong™, Nihon Nohyaku) новий карбоксанлідний акарицид щодо *Tetranychus* і *Паноніх* видів [103–105].



61

1.5. Заключення. Постановка задачі

Піразолонове ядро є одним із найбільш досліджених попередників серед різноманітних злитих гетероциклів, здатних виконувати різноманітні ролі в різних патофізіологічних станах. Відповідно до концепції узагальнених біоізостер [106, 107], як типовий синтетичний, а не природний мотив у медичній хімії, піразолон потенційно може замінити кілька компонентів із подібною хімічною структурою та біоактивністю, включаючи паразол, імідазолін-5-он та 2,4-дигідро-1,2,4-тріазол-3-один тощо, забезпечуючи важливу основу для розробки ліків. Будучи універсальною молекулою з величезним біологічним значенням, похідні піразолону досліджуються у ряді патологічних скринінгів, включаючи протимікробну, протипухлинну дію, дію на ЦНС, протизапальну, антиоксидантну, протитуберкульозну, протівірусну та білкову інгібіторну дію.

Встановлено, що перспективним шляхом пошуку фізіологічно-активних речовин, серед похідних піразолонів є хімічна модифікація замісників.

Тому, синтез нових похідних піразолонів, а саме 4-аміноантипірину має прикладний інтерес щодо створення сучасних лікарських засобів.

Для досягнення мети кваліфікаційної роботи необхідно вирішити ряд задач, а саме:

- синтезувати нові похідні 4-аміноантипірину;
- ідентифікувати одержані сполуки методом ПМР-спектроскопії та елементним аналізом;
- провести первинну протівірусну оцінку 4-аміноантипірину;
- зробити висновки, щодо подальших досліджень одержаних сполук.

Синтез та дослідження фармакологічної активності похідних 4-аміноантипірину наведено у III розділі.

РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1. Матеріали

Досліджувані сполуки, які є похідними 4-аміноантипірину, синтезовано у відділі медичної хімії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» під керівництвом д.фарм.н., професора Демченка А.М., а також на кафедрі хімії та фармації Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя під керівництвом к.х.н., доцента Циганкова С.А.

Для синтезу нових похідних 4-аміноантипірину та дослідження їх властивостей нами використано реактиви:

1. Толуен
2. Ізопропанол – ХЧ;
3. Фенацилбромід
4. Етилацетат
5. 4-метоксіфенацилбромід
6. 4-хлорофенацилбромід
7. 4-бромфенацилбромід
8. 3-нітрофенацилбромід
9. оцтового ангідрид

2.2. Хімічний аналіз

Спектри ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) одержано на Varian Gemini. Як стандарт використано тетраметилсилан (TMS). Хімічні зсуви реєстрували в одиницях на мільйон згідно шкали δ . Графічну обробку спектрів проведено у програмі ADVASP analyzer.

Температури плавлення похідних 4-аміноантипірину встановлено на Electrothermal IA 9200.

2.3. Характеристика об'єкту дослідження

Коронавірус важкого гострого респіраторного синдрому 2 (SARS-CoV-2) – збудник пневмонії (Coronavirus disease 2019, COVID-19) [108] – являє собою

одноланцюговий РНК-вірус з родини бета-коронавірусів, до якої належать віруси SARS-CoV і MERS-CoV. Геном коронавірусів має відкриті рамки зчитування (ORFs), які транслюють поліпротеїни, які обробляються вірусно-кодованою 3CLpro (хімотрипсиноподібною протеазою) (рис. 2.1) або Mpro (основною протеазою) і PLpro (папаїноподібною протеазою) (рис. 2.2). Інші ORF кодують спайк (S), мембранний (M), оболонковий (E) і нуклеокапсидний (N) білки [109].

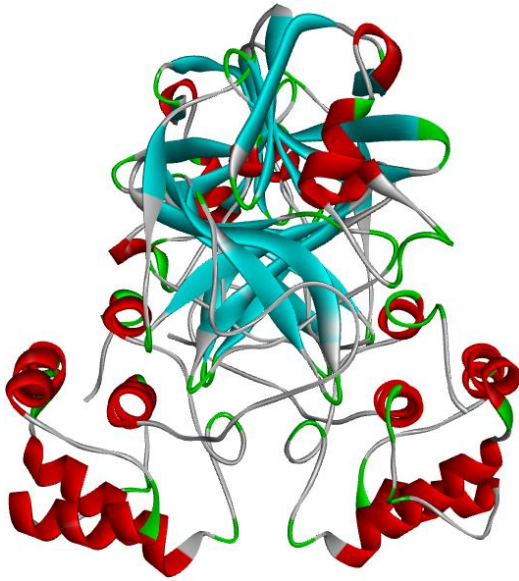


Рис. 2.1. 3D модель структури 3CLpro

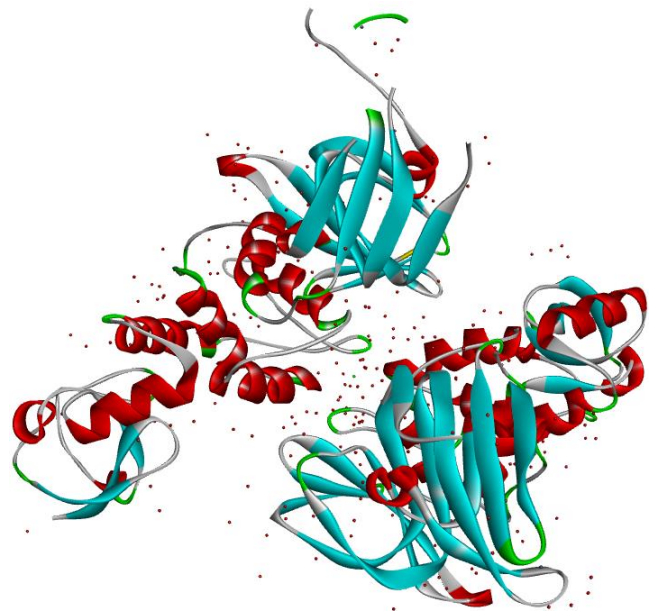
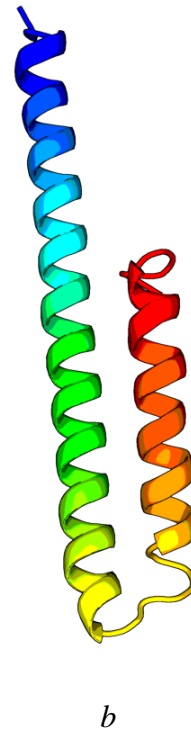
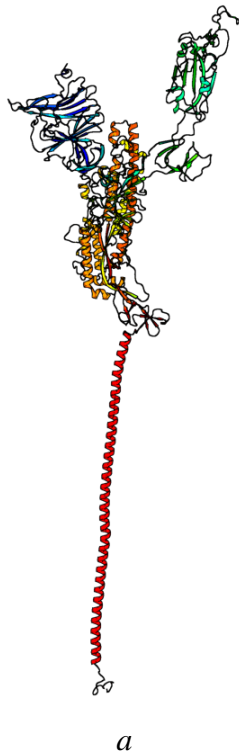


Рис. 2.2. 3D модель структури PLpro



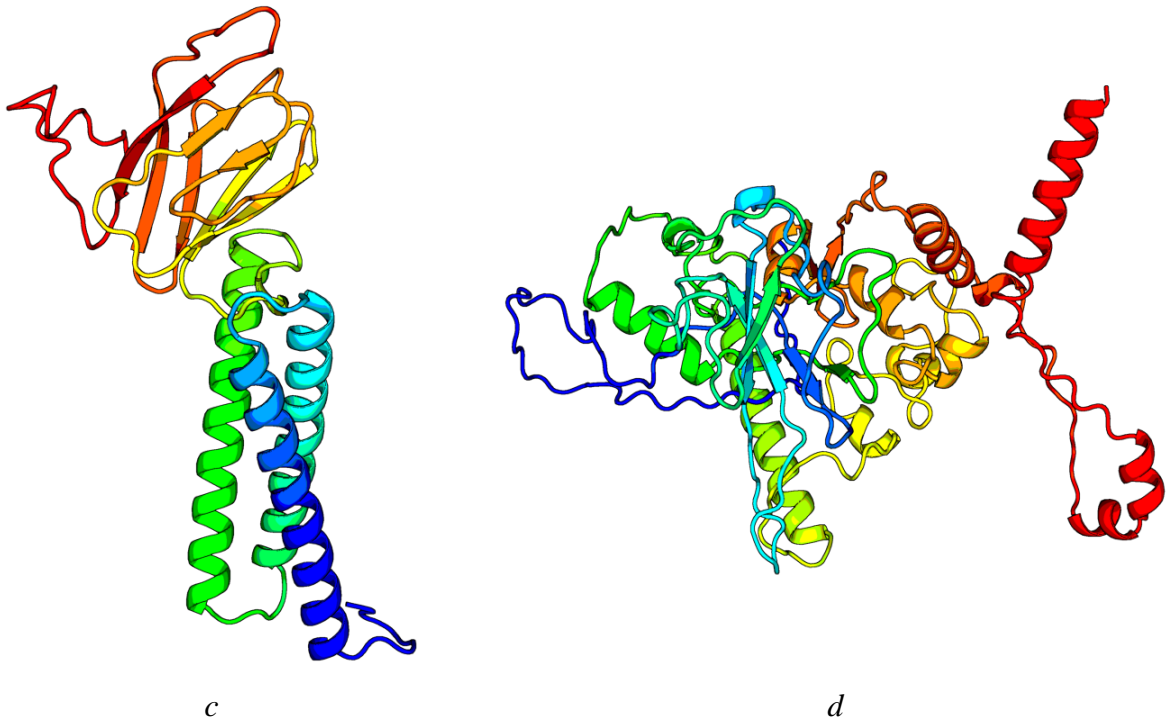


Рис. 2.3. Основні структурні білки: а – спайк (S), b – мембранний (M), c – оболонковий (E), d – нуклеокапсидний (N) білки

Оболонковий – відіграє провідну роль у морфогенезі і збиранні вірусів. Також відіграє роль індукції апоптозу. Мембранний – компонент вірусної оболонки, який відіграє провідну роль у морфогенезі та складання вірусу шляхом взаємодії з іншими вірусними білками. Нуклеокапсидний – упаковує РНК вірусного геному з позитивним ланцюгом у спіральний рибонуклеокапсид (РНП) і відіграє фундаментальну роль при складанні віріону за рахунок взаємодії з вірусним геномом та мембранним білком. Відіграє важливу роль у підвищенні ефективності транскрипції субгеномної вірусної РНК. Спайковий білок S утворює зовнішній шар коронавірусу і ініціює вторгнення в клітину-господаря. [110–120]

2.4. Комп'ютерне моделювання протівірусної активності

Початкова структура 3CLpro та його димерна форма була взята з PDB (PDB ID: 6LU7). Моделювання МД проводили GROMACS (www.gromacs.org) із силовим полем AMBER99 [121–12]. Змодельовані структури центровані в

триклінічному або додекаедровому боксі з відстанню 1 нм між кожним атомом білка та коробкою для відновлення, а водна модель TIP3P використана для сольватування системи [12]. Іонну силу встановлено для ідентифікації всіх моделей як електрично нейтральними. Для димерного 3CLpro було виконано три незалежних моделювання з різними початковими швидкостями.

Відстань між двома залишками в каталітичній діаді та між двома залишками в двох петлях, що прилягають до кишені для зв'язування, була розрахована як мінімальна відстань між двома вибраними залишками за допомогою інструмента gmx mindist в GROMACS.

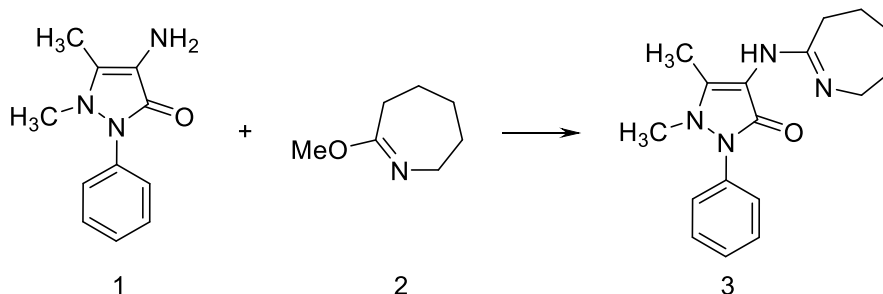
Виявлення та еволюція активного об'єму кишені під час молекулярно-динамічного моделювання здійснено за допомогою MDpocket [125].

РОЗДІЛ III. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 4-АМІНОАНТИПІРИНУ

3.1. Синтез похідних 4-аміноантипірину

Похідні піразолону набувають все більшого значення через їх біологічну та фармакологічну дію, таку як антиоксидантна, протидіабетична, протипухлинна, протисудомна, гепатопротекторна, нейропротекторна, протівірусна, антитромботична, протимікробна, міокардіальна та судинна дія, ішемія, інфаркт міокарда, атеросклероз, а також радіопротекторна та інші біологічні ефекти.

4-Аміноантипірин – гетероциклічна сполука з великим біологічним та промисловим значенням, яку можна легко модифікувати у різноманітні похідні. Ядро 4-аміноантипірину, як основний структурний компонент, присутнє у низці лікарських засобів [44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103]. Нами описано кілька синтетичних стратегій для пошуку нових похідних 4-аміноантипірину з високою біологічною активністю [126].



Синтез 1,5-диметил-2-феніл-4-(4,5,6,7-тетрагідро-3H-азепін-2-їламіно)-1,2-дігідропіразол-3-ону 3. Суміш 10.16 г (0.05 моля) 4-аміноантипірину **1** та 7.62 г (0.06 моля) 7-метоксі-3,4,5,6-тетрагідро-2H-азепіну **2** в 100 мл толуену кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3-х годин. По завершенні, реакційну суміш випаровували в вакуумі, очищали кристалізацій з пропанолу-2. Вихід 10.0 г (67%). Т.пл. = 118-119 °С. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.49–1.62 (м, 6H, CH₂CH₂CH₂), 2.07 (с, 3H, C-CH₃), 2.42 (м, 2H, CH₂), 2.94 (с, 3H, N-CH₃), 3.12 (м, 2H, CH₂), 7.28–7.50 (м, 5H, C₆H₅). Аналітичний розрахунок C₁₇H₂₂N₄O, % N = 18.8. Знайдено, % N = 18.6 (рис. 3.1).

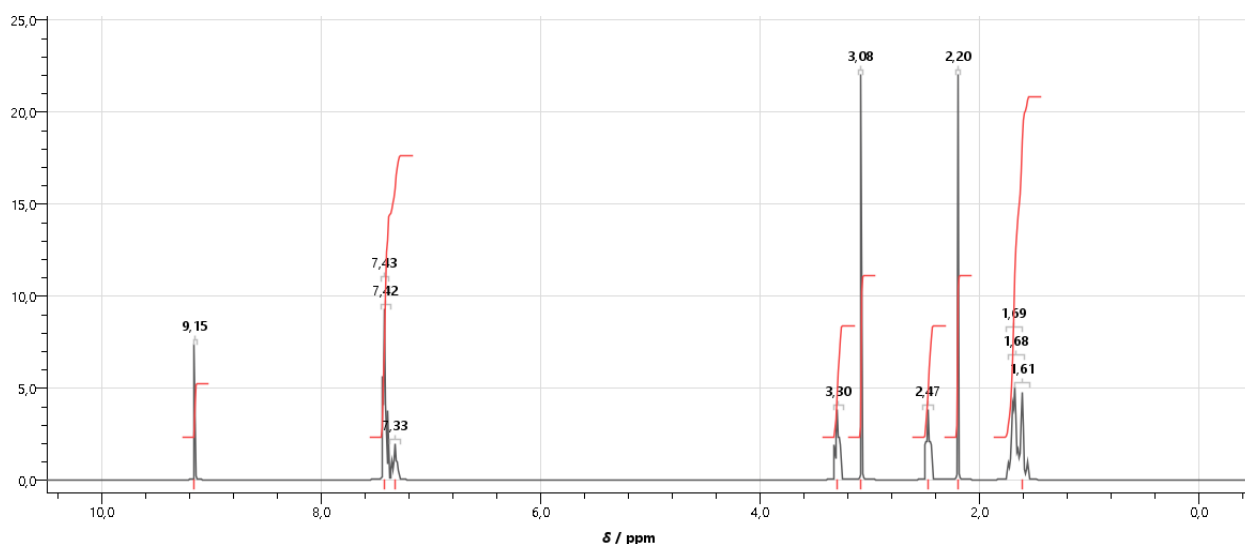
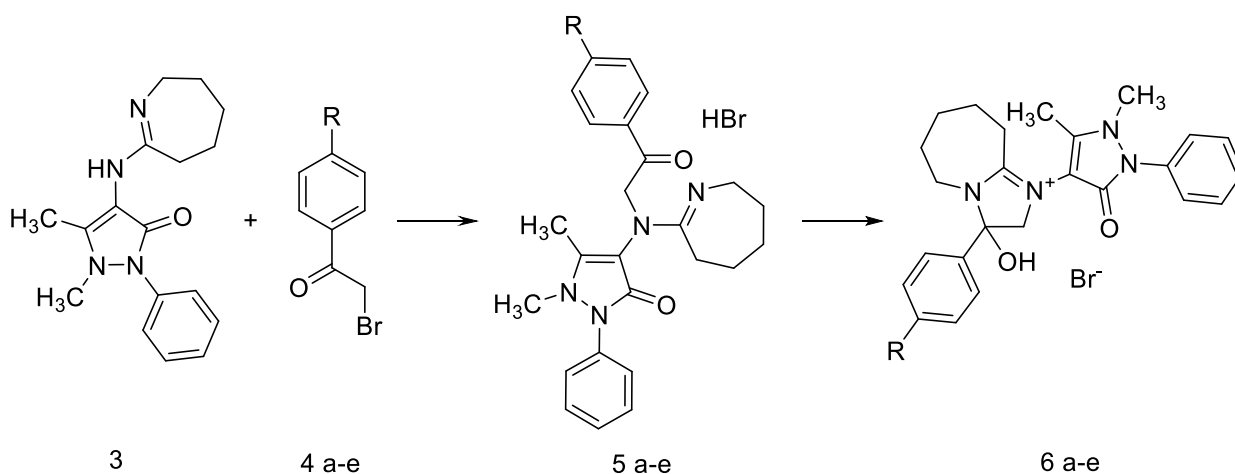


Рис. 3.1. ^1H NMR Спектр 1,5-диметил-2-феніл-4-(4,5,6,7-тетрагідро-3*H*-азепін-2-їламіно)-1,2-дігідропіразол-3-ону



де **4-6** R= **a)** H, **b)** OCH₃, **c)** Cl, **d)** Br, **e)** 3-NO₂.

Синтез броміду 1-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дігідро-1*H*-піразол-4-їл)-3-гідроксі-3-феніл-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3*H*-імідазо[1,2-а]азепінію ба.
 Суміш 1.19 г (0.004 моля) 1,5-диметил-2-феніл-4-(4,5,6,7-тетрагідро-3*H*-азепін-2-їламіно)-1,2-дігідропіразол-3-ону **3** та 0.80 г (0.004 моля) фенацилброміду **4 а** в 50 мл етилацетату кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2-х годин. По завершенні, реакційну суміш охолоджували та розтирали до появи кристалів, відфільтровували та промивали етилацетатом. Очищали кристалізацій з пропанолу-2. Вихід 1.41 г (71%). Т.пл. = 186–187 °С. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.46–1.83 (м, 6H, CH₂CH₂CH₂), 2.44 (с, 3H, C-CH₃), 2.89 (м, 2H, CH₂), 3.27 (с, 3H, N-CH₃), 3.36 (м, 2H, CH₂), 4.20 та 4.29 (д-д, 2H, CH₂),

7.37 - 7.60 (м, 10H, C₆H₅+C₆H₅), 8.22 (с, 1H, OH). Аналітичний розрахунок C₂₅H₂₉BrN₄O₂, % Br=16.1, N=11.3. Знайдено, % Br=16.3, N 11.4 (рис. 3.2).

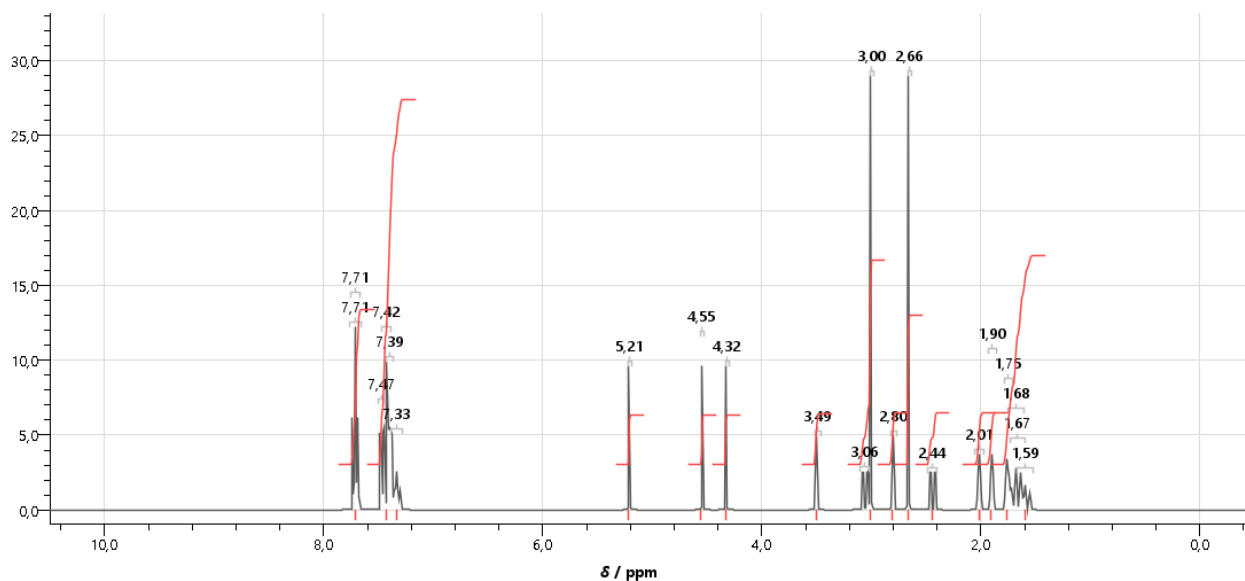


Рис. 3.2. ¹H NMR Спектр броміду 1-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дігідро-1H-піразол-4-іл)-3-гідроксі-3-феніл-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3H-імідазо[1,2-а]азепінію ба

Синтез броміду 1-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дігідро-1H-піразол-4-іл)-3-гідроксі-3-(4-метоксіфеніл)-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3H-імідазо[1,2-а]азепінію 6b. Суміш 1.19 г (0.004 моля) 1,5-диметил-2-феніл-4-(4,5,6,7-тетрагідро-3H-азепін-2-іламіно)-1,2-дігідропіразол-3-ону **3** та 0.92 г (0.004 моля) 4-метоксіфенацилброміду **4 b** в 50 мл етилацетату кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2-х годин. По завершенні, реакційну суміш охолоджували та розтирали до появи кристалів, відфільтровували та промивали етилацетатом. Очищали кристалізацій з пропанолу-2. Вихід 1.37 г (65%). Т.пл. = 162–163 °С. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.52–1.81 (м, 6H, CH₂CH₂CH₂), 2.42 (с, 3H, C-CH₃), 2.88 (м, 2H, CH₂), 3.26 (с, 3H, N-CH₃), 3.31 (м, 2H, CH₂), 3.78 (с, 3H, OCH₃), 4.19 та 4.27 (д-д, 2H, CH₂), 7.31–7.60 (м, 9H, C₆H₄+C₆H₅), 8.17 (с, 1H, OH). Аналітичний розрахунок C₂₆H₃₁BrN₄O₃, % Br = 15.1, N = 10.6. Знайдено, % Br = 14.9, N 10.4.

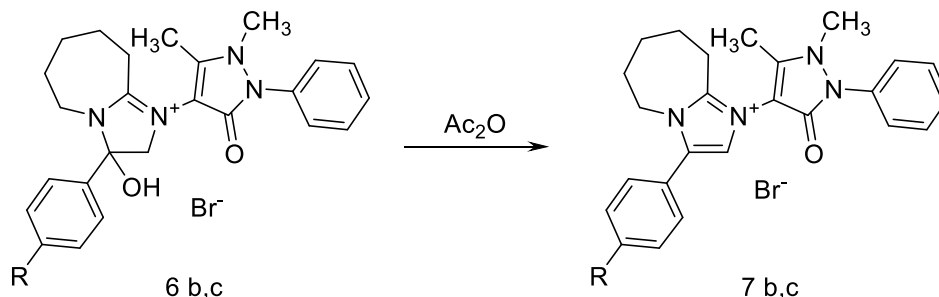
Синтез броміду 1-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дігідро-1H-піразол-4-іл)-3-гідроксі-3-(4-хлорофеніл)-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3H-імідазо [1,2-

а)азепінію 6 с. Суміш 1.19 г (0.004 моля) 1,5-диметил-2-феніл-4-(4,5,6,7-тетрагідро-3*H*-азепін-2-їламіно)-1,2-дігідропіразол-3-ону **3** та 0.93 г (0.004 моля) 4-хлорофенацилброміду **4 с** в 50 мл етилацетату кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2-х годин. По завершенні, реакційну суміш охолоджували та розтирали до появи кристалів, відфільтровували та промивали етилацетатом. Очищали кристалізацій з пропанолу-2. Вихід 1.60 г (75%). Т.пл.=183–184 °С. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.51–1.80 (м, 6H, CH₂CH₂CH₂), 2.43 (с, 3H, C-CH₃), 2.87 (м, 2H, CH₂), 3.27 (с, 3H, N-CH₃), 3.32 (м, 2H, CH₂), 4.20 та 4.28 (д-д, 2H, CH₂), 7.37–7.62 (м, 9H, C₆H₄+C₆H₅), 8.34 (с, 1H, OH). Аналітичний розрахунок C₂₅H₂₈ClBrN₄O₂, % N = 10.5. Знайдено, % N 10.7.

Синтез броміду 1-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дігідро-1*H*-піразол-4-їл)-3-гідроксі-3-(4-бромфеніл)-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3*H*-імідазо[1,2-а]азепінію 6d. Суміш 1.19 г (0.004 моля) 1,5-диметил-2-феніл-4-(4,5,6,7-тетрагідро-3*H*-азепін-2-їламіно)-1,2-дігідропіразол-3-ону **3** та 1.11 г (0.004 моля) 4-бромфенацилброміду **4d** в 50 мл етилацетату кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2-х годин. По завершенні, реакційну суміш охолоджували та розтирали до появи кристалів, відфільтровували та промивали етилацетатом. Очищали кристалізацій з етанолу. Вихід 1.82 г (79%). Т.пл. = 210–211°C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.51 – 1.85 (м, 6H, CH₂CH₂CH₂), 2.42 (с, 3H, C-CH₃), 2.86 (м, 2H, CH₂), 3.27 (с, 3H, N-CH₃), 3.34 (м, 2H, CH₂), 4.21 та 4.27 (д-д, 2H, CH₂), 7.36 - 7.73 (м, 9H, C₆H₄+C₆H₅), 8.31 (с, 1H, OH). Аналітичний розрахунок C₂₅H₂₈Br₂N₄O₂, % Br=27.7, N=9.72. Знайдено, % Br=27.5, N 9.67.

Синтез броміду 1-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дігідро-1*H*-піразол-4-їл)-3-гідроксі-3-(3-нітрофеніл)-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3*H*-імідазо[1,2-а]азепінію 6е. Суміш 1.19 г (0.004 моля) 1,5-диметил-2-феніл-4-(4,5,6,7-тетрагідро-3*H*-азепін-2-їламіно)-1,2-дігідропіразол-3-ону **3** та 1.11 г (0.004 моля) 3-нітрофена-цилброміду **4е** в 50 мл етилацетату кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2-х годин. По завершенні, реакційну суміш охолоджували та розтирали до появи кристалів, відфільтровували та промивали етилацетатом. Очищали кристалізацій з етанолу. Вихід 1.67 г (77%). Т.пл. = 203-

204 °C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.53–1.87 (м, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.44 (с, 3H, C- CH_3), 2.89 (м, 2H, CH_2), 3.28 (с, 3H, N- CH_3), 3.44 (м, 2H, CH_2), 4.35 (м, 2H, CH_2), 7.37–8.61 (м, 9H, $\text{C}_6\text{H}_4+\text{C}_6\text{H}_5$), 8.42 (с, 1H, OH). Аналітичний розрахунок $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{BrN}_5\text{O}_4$, % Br = 14.7, N = 12.9. Знайдено, % Br = 27.5, N 12.7.



Синтез броміду 1-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дігідро-1*H*-піразол-4-їл)-3-гідроксі-3-(4-метоксіфеніл)-6,7,8,9-тетраагідро-5*H*-імідазо[1,2-а]азепінію 7b. 1.58 г (0.003 моля) броміду 1-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дігідро-1*H*-піразол-4-їл)-3-гідроксі-3-(4-метоксіфеніл)-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3*H*-імідазо[1,2-а]азепінію **6b** кип'ятили зі зворотним холодильником в 30 мл оцтового ангідриду протягом 2-х годин. По завершенні, реакційну суміш випаровували в вакуумі та розтирали етилацетатом з до появи кристалів, відфільтровували та промивали пропанолом-2. Очищали кристалізацій з пропанолу-2. Вихід 1.09 г (71%). $T_{\text{пл.}}=142\text{--}144^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.77 – 1.96 (м, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.37 (с, 3H, C- CH_3), 3.10 (м, 2H, CH_2), 3.34 (с, 3H, N- CH_3), 3.85 (с, 3H, OCH₃), 4.21 (м, 2H, CH_2), 7.16 - 7.61 (м, 9H, $\text{C}_6\text{H}_4+\text{C}_6\text{H}_5$), 7.82 (с, 1H, CH). Аналітичний розрахунок $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{BrN}_4\text{O}_2$, % Br=15.7, N=11.0. Знайдено, % Br=15.8, N 11.1 (рис. 3.3).

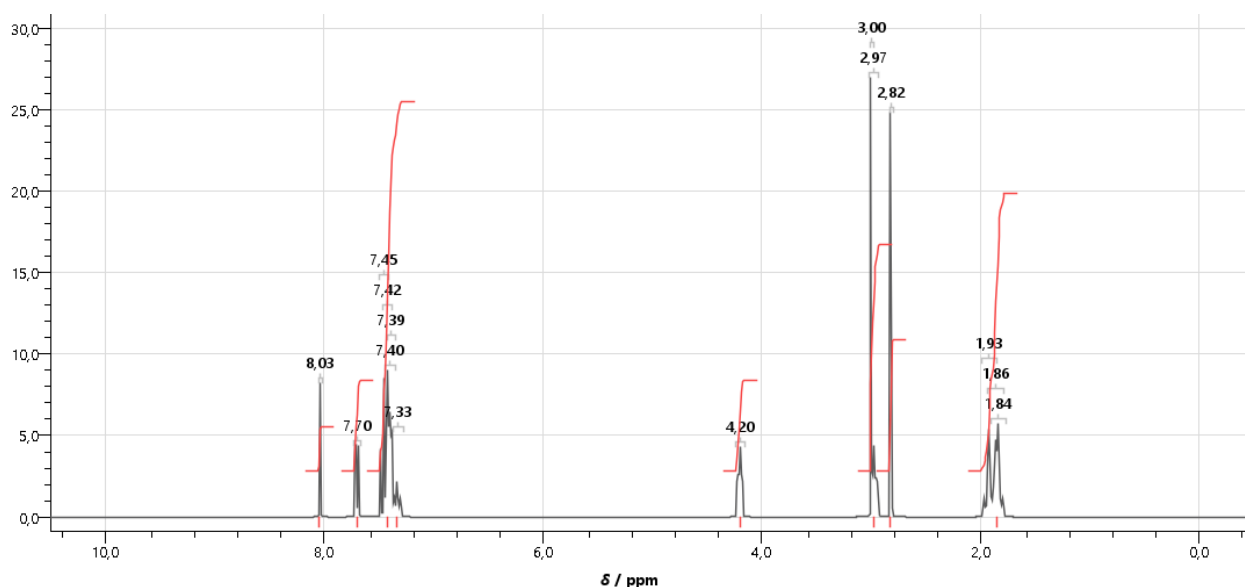


Рис. 3.3. ^1H NMR Спектр броміду 1-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дігідро-1*H*-піразол-4-іл)-3-гідроксі-3-(4-метоксіфеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-імідазо[1,2-*a*]азепінію 7b

Синтез броміду 1-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дігідро-1*H*-піразол-4-іл)-3-гідроксі-3-(4-хлорофеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-імідазо[1,2-*a*]азепінію 7c. 1.60 г (0.003 моля) броміду 1-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дігідро-1*H*-піразол-4-іл)-3-гідроксі-3-(4-хлорофеніл)-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3*H*-імідазо[1,2-*a*]азепінію **6c** кип'ятили зі зворотним холодильником в 30 мл оцтового ангідриду протягом 2-х годин. По завершенні, реакційну суміш випаровували в вакуумі та розтирали етилацетатом з до появи кристалів, відфільтровували та промивали пропанолом-2. Очищали кристалізацій з пропанолу-2. Вихід 1.22 г (79%). Т.пл. = 173–175°C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.76–1.95 (м, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.37 (с, 3H, C- CH_3), 3.10 (м, 2H, CH_2), 3.35 (с, 3H, N- CH_3), 4.22 (м, 2H, CH_2), 7.41–7.73 (м, 9H, $\text{C}_6\text{H}_4+\text{C}_6\text{H}_5$), 7.94 (с, 1H, CH). Аналітичний розрахунок $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClBrN}_4\text{O}$, % N = 10.9. Знайдено, % N = 10.7.

3.2. Дослідження противірусної активності похідних 4-аміноантипірину

Як мішені для докінгу нами обрано: NSP12 – репліказний поліпротеїн – поліфункціональний білок, що впливає на транскрипцію РНК, а також протеїнази, що відповідає за розщеплення поліпротеїну; PLpro – папаїноподібна

протеаза, що має значення при реплікації вірусу, шляхом обробки поліпротеїну, що призводить позбавлення убіквітину від білків клітини-господаря; 3CLpro – 3-хімотрипсин-подібна цистеїнова протеаза, що відповідає за реплікацію вірусу і впливає на його життєвий цикл.

В результаті молекулярного докінгу похідних імідазо[1,2-*a*]азепінію з фрагментом 4-аміноантипірину, виявлено, вони утворюють стійкі комплекси із білком 3CLpro вірусу SARS-CoV-2 (табл. 3.2).

Таблиця 3.2.

Енергії зв'язування субстрат–ліганд

	Σ енергія зв'язування	3CLpro	PLpro	NSP12
6a	15,16	5,36	4,99	4,81
6b	16,52	5,84	5,57	5,11
6c	15,6	5,52	5,11	4,97
6d	14,57	5,12	4,56	4,89
6e	15,49	5,11	5,34	5,04
7b	14,94	5,37	4,88	4,69
7c	15,09	5,41	4,77	4,91

Отже, нами показано, що бромід 1-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1*H*-піразол-4-іл)-3-гідроксі-3-(41-метоксіфеніл)-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3*H*-імідазо[1,2-*a*]азепінію **6b** впливає на структурні елементи вірусу SARS-CoV-2, шляхом порушення нормального функціонування білків вірусу 3CLpro, PLpro, NSP12.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз інформаційних джерел щодо властивостей, синтезу та дослідженню властивостей похідних піразолону свідчить, що вони можуть мати широкий спектр фармакологічних властивостей, а саме: антиоксидантну, протидіабетичну, протипухлинну, протисудомну, гепатопротекторну, нейропротекторну, протівірусну, антитромботичну, протимікробну тощо. 4-аміноантипірин є реакційно-здатною гетероциклічною сполукою з потенційною біологічною активністю, яку можна легко модифікувати у різноманітні похідні.
2. Синтезовано невідомі в науковій літературі похідні 4-аміноантипірину **6a–e**, **7b–c** та досліджено їх фізико-хімічні ($T_{пл}$ та елементний аналіз) та спектральні властивості.
3. Проведено оцінку протівірусної активності нових похідних 4-аміноантипірину. Показано, що всі досліджувані сполуки зв'язуються із білком 3CLpro вірусу SARS-CoV-2.
4. Доведено, що похідним 4-аміноантипірину характерна протівірусна активність. Найбільш активною є сполука **6b** – бромід 1-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1H-піразол-4-їл)-3-гідроксі-3-(41-метоксіфеніл)-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3H-імідазо[1,2-a]азепінію.
5. Аналіз виявленої *in silico* протівірусної активності свідчить, що перспективною сполукою для подальшого дослідження є **6b**, яка впливає на структурні елементи вірусу SARS-CoV-2, шляхом порушення нормального функціонування білків вірусу 3CLpro, PLpro, NSP12.

ПЕРЕЛІК ІНФОРМАЦІЙНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Amata E., Bland N.D., Campbell R.K., Pollastri M.P. Evaluation of pyrrolidine and pyrazolone derivatives as inhibitors of trypanosomal phosphodiesterase B1 (TbrPDEB1). *Tetrahedron Lett.*, 2015, 56(21), 2832–2835. doi: 10.1016/j.tetlet.2015.04.061
2. Mochona B., Jackson T., McCauley D., Mazzio E., Redda K.K. Synthesis and Cytotoxic Evaluation of Pyrrole Hetarylazoles Containing Benzimidazole/Pyrazolone/ 1,3,4-Oxadiazole Motifs. *J. Heterocycl. Chem.*, 2016, 53(6), 1871–1877. doi: 10.1002/jhet.2501
3. Sweeney N. L., Lipker L., Hanson A. M., Bohl C. J., Engel K. E., Kalous K. S., Stemper M. E, Sem D. S., Schwan W. R. Docking into *Mycobacterium tuberculosis* Thioredoxin Reductase Protein Yields Pyrazolone Lead Molecules for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics*, 2017, 6(1), 4. doi: 10.3390/antibiotics6010004
4. Mariappan G., Saha B. P., Sutharson L., Singh A., Garg S., Pandey L., Kumar D. Analgesic, anti-inflammatory, antipyretic and toxicological evaluation of some newer 3-methyl pyrazolone derivatives. *Saudi Pharm. J.*, 2011, 19(2), 115–122. doi: 10.1016/j.jsps.2011.01.003
5. Sivakumar K. K., Rajasekaran A. Synthesis, in-vitro antimicrobial and antitubercular screening of Schiff bases of 3-amino-1-phenyl-4-[2-(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)hydrazin-1-ylidene]-4,5-dihydro-1H-pyrazol-5-one. *J. Pharm. Bioallied. Sci.*, 2013, 5(2), 126–135. doi: 10.4103/0975-7406.111828
6. 4-Аміноантипірин : веб-сайт. URL: <https://systopt.com.ua/item-4-aminoantypiryn> (дата звернення: 27.07.2023).
7. 4-Aminoantipyrine : веб-сайт. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2151> (дата звернення: 27.07.2023).
8. Yet L. Pyrazoles. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*. Elsevier, 2022. P. 1–112. doi:10.1016/B978-0-12-818655-8.00107-4.

9. Sabet-Sarvestani, H., Eshghi, H., Bakavoli, M., Izadyar, M., Rahimizadeh, M. Theoretical investigation of the chemoselectivity and synchronously pyrazole ring formation mechanism from ethoxymethylenemalononitrile and hydrazine hydrate in the gas and solvent phases: DFT, meta-GGA studies and NBO analysis. *RSC Adv.* 2014, 4, 43485–43495. doi: 10.1039/C4RA06316C
10. Lanke S. K., Sekar N. Pyrazole based NLOphores: Synthesis, photophysical, DFT, TDDFT studies. *Dyes Pigments* 2016, 127, 116–127. doi: 10.1016/j.dyepig.2015.12.026
11. Blanco, F., Lloyd, D. G., Azofra, L. M., Alkorta, I., Elguero, J. Theoretical studies of parent 1-, 2-, 3-pyrazolines and their methylated derivatives. *Struct. Chem.* 2013, 24, 421–432. doi: 10.1007/s11224-012-0091-2
12. Morkovnik A. S., Divaeva L. N., Uraev A. I., Lyssenko K. A., Mamin R. K., Borodkina I. G., Borodkin G. S., Burlov A. S., Garnovskii A. D. 4-(1-Alkylbenzimidazol-2-ylazo)-2-pyrazolin-5-ones: specific features of prototropic tautomerism. *Russ. Chem. Bull.* 2008, 57, 1496–1507. doi: 10.1007/s11172-008-0194-5
13. Enchev V., Angelova S. Does tautomeric equilibrium exist in 4-nitroso-5-pyrazolones? *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* 2009, 897, 55–60. doi: 10.1016/j.theochem.2008.11.015
14. Amarasekara A. S., Owereh O. S., Lyssenko K. A., Timofeeva T. V. Structural tautomerism of 4-acylpyrazolone schiff bases and crystal structure of 5-methyl-2-phenyl-4-{1-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-ethylidene}-2,4-dihydro-pyrazol-3-one. *J. Struct. Chem.* 2009, 50, 1159–1165. doi: 10.1007/s10947-009-0170-4
15. Sargolzaei, M., Afshar, M. The Effect of Solvent on Tautomerization of 4-bromo Substituted 1HPyrazoles: Density Functional Theory Study. *Lett. Org. Chem.* 2015, 12, 344–351. doi: 10.2174/1570178612666150220225542
16. Arbačiauskienė E., Krikštolaitė S., Mitrulevičiūtė A., Bieliauskas A., Martynaitis V., Bechmann M., Roller A., Šačkus A., Holzer W. On the Tautomerism of N-Substituted Pyrazolones: 1,2-Dihydro-3*H*-pyrazol-3-ones

- versus 1*H*-Pyrazol-3-ols. *Molecules* 2018, 23, 129. doi: 10.3390/molecules23010129
17. Marín-Luna M., Alkorta I., Elguero J. The influence of halogen bonds on tautomerism: the case of 3-mercapto-1,2-azoles (pyrazoles, isoxazoles, isothiazoles). *Struct. Chem.* 2015, 26, 639–645. doi: 10.1007/s11224-015-0581-0
 18. Belen'kii L. I., Nesterov I. D., Chuvylkin N. D. Quantum chemical studies of azoles 2. Thermodynamic stability of neutral molecules and intermediates formed during electrophilic substitution of 1,2- and 1,3-azoles. *Russ. Chem. Bull.* 2014, 63, 2236–2242. doi: 10.1007/s11172-014-0728-y
 19. Tyagi, R., Kaur, N., Singh, B., Kishore, D. Noteworthy Mechanistic Precedence in the Exclusive Formation of One Regioisomer in the Beckmann Rearrangement of Ketoximes of 4-Piperidones Annulated to Pyrazolo-indole Nucleus by Organocatalyst Derived from TCT and DMF. *Synth. Commun.* 2013, 43, 16–25. doi: 10.1080/00397911.2011.589558
 20. Kikuchi T., Ikedaya A., Toda A., Ikushima K., Yamakawa T., Okada R., Yamada T., Tanaka R. Pyrazole alkaloids from watermelon (*Citrullus lanatus*) seeds *Phytochem. Lett.* 2015, 12, 94–97. doi: 10.1016/j.phytol.2015.02.017
 21. Mokhlesi A., Hartmann R., Kurtán T., Weber H., Lin W., Chaidir C., Müller W. E. G., Daletos G., Proksch P. New 2-Methoxy Acetylenic Acids and Pyrazole Alkaloids from the Marine Sponge *Cinachyrella* sp. *Mar. Drugs* 2017, 15, 356–365.
 22. Hamama W.S., El-Gohary H.G., Kuhnert N., Zoorob H.H. Chemistry of pyrazolinones and their applications. *Curr. Org. Chem.* 2012,16:373–399. doi: 10.3390/md15110356
 23. Ludwig Knorr "Einwirkung von Acetessigester auf Phenylhydrazin". *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft.* 16(2): 2597–2599. doi: 10.1002/cber.188301602194.
 24. Liu S., Bao X., Wang B. Pyrazolone: a powerful synthon for asymmetric diverse derivatizations. *Chem. Commun.* 2018,54:11515–11529. doi:

10.1039/c8cc06196c

25. Tsuchimoto T., Aoki K., Wagatsuma T., Suzuki Y. Lewis Acid Catalyzed Addition of Pyrazoles to Alkynes: Selective Synthesis of Double and Single Addition Products. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, Vol. 2008, Is. 23. 4035–4040 doi: 10.1002/ejoc.200800353
26. Wang J., Li P.-F., Chan S. H., Chan A. S. C., Kwong F. Y. Catalyst-free aza-Michael addition of azole to β,γ -unsaturated- α -keto ester: an efficient access to C–N bond formation. *Tetrahedron Lett.* 2012, 53, 2887–2889. doi: 10.1016/j.tetlet.2012.03.132
27. Wu Y., Wang J., Li P., Kwong F. Y. Catalyst-free efficient aza-Michael addition of azoles to nitroalkenes. *Synlett.* 2012, 23, 788–790. doi: 10.1055/s-0031-1290359
28. Li Z., Song W. Catalyst-Free Selective Aza-Michael Addition of 3-Aminopyrazole to Nitroalkenes. *ChemistrySelect* 2018, 3, 8199–8201. doi: 10.1002/slct.201801526
29. Murugan R., Ramamoorthy K., Sundarrajan S., Ramakrishna S. Magnesium oxide nanotubes: synthesis, characterization and application as efficient recyclable catalyst for pyrazolyl 1,4-dihydropyridine derivatives. *Tetrahedron* 2012, 58, 7196–7201. doi: 10.1016/j.tet.2012.06.017
30. Yang J., Bao Y., Zhou H., Li T., Li N., Li Z. Highly Efficient Synthesis of N¹-Substituted 1*H*-Indazoles by DBU-Catalyzed Aza-Michael Reaction of Indazole with Enones. *Synthesis* 2016, 48(08), 1139–1146. doi: 10.1055/s-0035-1561334
31. Gotsko M. D., Sobenina L. N., Vashchenko A. V., Trofimov B. A. Synthesis of 2,2-di(pyrazol-1-yl)enones *via* the 2:1 coupling of pyrazoles and acylbromoacetylenes in solid alumina. *Tetrahedron Lett.* 2018, 59, 4231–4235. doi: 10.1016/j.tetlet.2018.10.033
32. Kucukguzel S. G, Senkardes S. Recent advances in bioactive pyrazoles. *Eur J Med Chem.* 2015. 5;97:786-815. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.11.059
33. Schneider A., Helmstädter A. The evil of the unknown--risk-benefit evaluation

- of new synthetic drugs in the 19th century. *Die Pharmazie*. 2015. Vol. 70, Issue 1. P. 60–63. PMID: 25975100
34. Miyaji Y., Yoshimura S., Sakai N., Yamagami H., Egashira Y., Shirakawa M., Uchida K., Kageyama H., Tomogane Y. Effect of Edaravone on Favorable Outcome in Patients with Acute Cerebral Large Vessel Occlusion: Subanalysis of RESCUE-Japan Registry. *Neurologia medico-chirurgica*. Vol. 55, Issue 3. P. 241–247. DOI:10.2176/nmc.ra.2014-0219.
35. Edaravone : веб-сайт. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4021> (дата звернення: 27.07.2023).
36. Lapchak P. A. A critical assessment of edaravone acute ischemic stroke efficacy trials: is edaravone an effective neuroprotective therapy? *Expert Opin Pharmacother*. 2010; 11(10):1753-1763. doi: 10.1517/14656566.2010.493558.
37. Aminopyrine : веб-сайт. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6009> (дата звернення: 27.07.2023).
38. Meiattini F., Prencipe L., Bardelli F., Giannini G., Tarli P. The 4-hydroxybenzoate/4-aminophenazone chromogenic system used in the enzymic determination of serum cholesterol. *Clin. Chem*. 1978, 24(12) :2161–2165. PMID: 719864
39. Bussel J.B., Cheng G., Saleh M.N., Psaila B., Kovaleva L., Meddeb B., Kloczko J., Hassani H., Mayer B., Stone N.L., Arning M., Provan D., Jenkins J.M. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med*. 2007. 29; 357(22): 2237-47. doi: 10.1056/NEJMoa073275
40. Dichloralphenazone : веб-сайт. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10188> (дата звернення: 27.07.2023).
41. McHutchison J. G., Dusheiko G., Shiffman M. L., Rodriguez-Torres M., Sigal

- S., Bourliere M., Berg T., Gordon S. C., Campbell F. M., Theodore D., Blackman N., Jenkins J., Afdhal N. H., TPL102357 Study Group. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* 2007, 357(22): 2227-2236. doi: 10.1056/NEJMoa073255
42. Metamizole : веб-сайт. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3111> (дата звернення: 27.07.2023).
43. Freitag F.G., Cady R., DiSerio F., Elkind A., Gallagher R.M., Goldstein J., Klapper J.A., Rapoport A.M., Sadowsky C., Saper J.R., Smith T.R. Comparative study of a combination of isometheptene mucate, dichloralphenazone with acetaminophen and sumatriptan succinate in the treatment of migraine. *Headache.* 2001; 41(4):391-398. doi: 10.1046/j.1526-4610.2001.111006391.x.
44. Sulfamazone : веб-сайт. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/187764> (дата звернення: 27.07.2023).
45. Pecenco G.L., Apollo A., Bacciardi M. Sulphenazone in pediatric practice. *Case studies, Minerva Pediatr.* 1982, 34(1–2): 39–43. PMID: 7070360
46. Propyphenazone : веб-сайт. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3778> (дата звернення: 27.07.2023).
47. Himly M., Jahn-Schmid B., Pittertschatscher K., Bohle B., Grubmayr K., Ferreira F., Ebner H., Ebner C. IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003, 111(4): 882–888. doi: 10.1067/mai.2003.163
48. Nifenazone : веб-сайт. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4487> (дата звернення: 27.07.2023).
49. Hart F.D., Boardman P.L. Trial of nifenazone ("THYLIN") *Br. Med. J.* 1964. 132(1): 1553–1554. doi: 10.1136/bmj.1.5397.1553

50. Rimonabant : веб-сайт. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/104850> (дата звернення: 27.07.2023).
51. Gelfand E. V., Cannon C. P. Rimonabant: A Cannabinoid Receptor Type 1 Blocker for Management of Multiple Cardiometabolic Risk Factors. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006, 47(10), 1919–1926. doi: 10.1016/j.jacc.2005.12.067
52. Teneligliptin : веб-сайт. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11949652> (дата звернення: 27.07.2023).
53. Yoshida T., Akahoshi F., Sakashita H., Kitajima H., Nakamura M., Sonda S., Takeuchi M., Tanaka Y., Ueda N., Sekiguchi S., Ishige T., Shima K., Nabeno M., Abe Y., Anabuki J., Soejima A., Yoshida K., Takashina Y., Ishii S., Kiuchi S., Fukuda S., Tsutsumiuchi R., Kosaka K., Murozono T., Nakamaru Y., Utsumi H., Masutomi N., Kishida H., Miyaguchi I., Hayashi Y. Discovery and preclinical profile of teneligliptin (3-[(2S,4S)-4-[4-(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)piperazin-1-yl]pyrrolidin-2-ylcarbonyl]thiazolidine): A highly potent, selective, long-lasting and orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Bioorg. Med. Chem.* 2012. 20(19). 5705–5719. doi: 10.1016/j.bmc.2012.08.012
54. Telotristat ethyl : веб-сайт. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/25181577> (дата звернення: 27.07.2023).
55. Matthew H. K., Thomas O. D., Alexandria P., Emily B., Linda L., Phillip B., Joel F., Kenny F., Jessica J., James C. Y., Larry K., Pablo L., Brian Z., Douglas F., Arthur S. Telotristat etiprate, a novel serotonin synthesis inhibitor, in patients with carcinoid syndrome and diarrhea not adequately controlled by octreotide. *Endocr. Relat. Cancer* 2014, 21(5), 705–714. doi: 10.1530/ERC-14-0173
56. Baricitinib : веб-сайт. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/44205240> (дата звернення:

27.07.2023).

57. Genovese M. C., Kremer J., Zamani O., Ludivico C., Krogulec M., Xie L., Beattie S. D., Koch A. E., Cardillo T. E., Rooney T. P., Macias W. L., de Bono S., Schlichting D. E., Smolen J. S. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *New Engl. J. Med.* 2016, 374, 1243–1252. doi: 10.1056/NEJMoa1507247
58. Axitinib : веб-сайт. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6450551> (дата звернення: 27.07.2023).
59. Rini B. I., Escudier B., Tomczak P., Kaprin A., Szczylik C., Hutson T. E., Michaelson M. D., Gorbunova V. A., Gore M. E., Rusakov I.G., Negrier S., Ou Y.-C., Castellano D., Lim H. Y., Uemura H., Tarazi J., Cella D., Chen C., Rosbrook B., Kim S., Motzer R. J. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *The Lancet.* 2011. Vol. 378. Is. 9807, P1931-1939. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9
60. Ruxolitinib : веб-сайт. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/25126798> (дата звернення: 27.07.2023).
61. Quintás-Cardama A., Vaddi K., Liu P., Manshour T., Li J., Scherle P. A., Caulder E., Wen X., Li Y., Waeltz P., Rupar M., Burn T., Lo Y., Kelley J., Covington M., Shepard S., Rodgers J. D., Haley P., Kantarjian H., Fridman J. S., Verstovsek S. Preclinical characterization of the selective JAK1/2 inhibitor INCB018424: therapeutic implications for the treatment of myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2010. 115 (15): 3109–3117. doi: 10.1182/blood-2009-04-214957
62. Crizotinib : веб-сайт. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11626560> (дата звернення: 27.07.2023).
63. Cui J. J., Tran-Dubé M., Shen H., Nambu M., Kung P.-P., Pairish M., Jia L.,

- Meng J., Funk L., Botrous I., McTigue M., Grodsky N., Ryan K., Padrique E., Alton G., Timofeevski S., Yamazaki S., Li Q., Zou H., Christensen J., Mroczkowski B., Bender S., Kania R. S., Edwards M. P. Structure Based Drug Design of Crizotinib (PF-02341066), a Potent and Selective Dual Inhibitor of Mesenchymal–Epithelial Transition Factor (c-MET) Kinase and Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK). *J. Med. Chem.* 2011, 54(18), 6342–6363. doi: 10.1021/jm2007613
64. Niraparib : веб-сайт. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24958200> (дата звернення: 27.07.2023).
65. Jones P., Wilcoxon K., Rowley M., Toniatti C. Niraparib: A Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor for the Treatment of Tumors with Defective Homologous Recombination. *J. Med. Chem.* 2015, 58(8), 3302–3314. doi: 10.1021/jm5018237
66. Pazopanib : веб-сайт. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10113978> (дата звернення: 27.07.2023).
67. Harris P. A., Bolor A., Cheung M., Kumar R., Crosby R. M., Davis-Ward R. G., Epperly A. H., Hinkle K. W., Hunter III R. N., Johnson J. H., Knick V. B., Laudeman C. P., Luttrell D. K., Mook R. A., Nolte R. T., Rudolph S. K., Szewczyk J. R., Truesdale A. T., Veal J. M., Wang L., Stafford J. A. Discovery of 5-[[4-[(2,3-Dimethyl-2*H*-indazol-6-yl)methylamino]-2-pyrimidinyl]amino]-2-methyl-benzenesulfonamide (Pazopanib), a Novel and Potent Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitor *J. Med. Chem.* 2008, 51(15). 4632–4640. doi: 10.1021/jm800566m
68. Chen B., Zhu C., Tang Y., Ma S. Copper-mediated pyrazole synthesis from 2,3-allenoates or 2-alkynoates, amines and nitriles. *Chem. Commun.* 2014, 50, 7677–7679. doi: 10.1039/C4CC02856B
69. Leroy F., Chaves D., Dukhan D., Storer R., Sommadossi J.-P., Loi A. G., Cadeddu A., Fanti M., Boscu N., Bassetti F., Liuzzi M., Gosselin G. Synthesis

- and antiviral evaluation of 4-fluoropyrazole-3-carboxamide nucleoside derivatives. *Nucleic Acids Symp. Ser.* 2008, 52(1), 617–618. doi: 10.1093/nass/nrn312
70. Guo S., Wang J., Guo D., Zhang X., Fan X. Synthesis of 3,5-disubstituted pyrazoles via cyclocondensation of 1,2-allenic ketones with hydrazines: application to the synthesis of 5-(5-methyl-pyrazol-3-yl)-2'-deoxycytidine. *RSC Adv.* 2012, 2, 3772–3777. doi: 10.1039/C2RA20274C
71. Azouz M., Lammara K., Benallia M., Guenane H. Synthesis of New Pyrazoline-Nucleoside Analogue Derivatives. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2013, 32(6), 294–305. doi: 10.1080/15257770.2013.786834
72. Cho J. H., Coats S. J., Schinazi R. F. Synthesis of carbocyclic nucleoside analogs with five-membered heterocyclic nucleobases. *Tetrahedron Lett.* 2015, 56(23), 3587–3590. doi: 10.1016/j.tetlet.2015.01.051
73. Abu-Zaied M. A., Elgemeie G. H. Synthesis of the first novel pyrazole thioglycosides as deaza ribavirin analogues. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2017, 36(12), 713–725. doi: 10.1080/15257770.2017.1378817
74. Tanaka K., Tengeiji A., Kato T., Toyama N., Shiro M., Shionoya M. Efficient incorporation of a copper hydroxypyridone base pair in DNA. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 12494–12498. doi: 10.1021/ja027175o
75. Meggers E., Holland P. L., Tolman W. B., Romesberg F. E., Schultz P. G. A. Novel Copper-Mediated DNA Base Pair. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 43. 10714–10715. doi: 10.1021/ja0025806
76. Su M., Tomás-Gamasa M., Serdjukow S., Mayer P., Carell T. Synthesis and properties of a Cu(II) complexing pyrazole ligand in DNA. *Chem. Commun.* 2014, 50(4), 409–411. doi: 10.1039/c3cc47561a
77. Su M., Tomás-Gamasa M., Carell T. DNA based multi-copper ions assembly using combined pyrazole and salen ligands. *Chem. Sci.* 2015, 6, 632–638. doi: 10.1039/C4SC01567C
78. Hornum M., Kumar P., Podsiadly P., Nielsen P. Increasing the Stability of DNA: RNA Duplexes by Introducing Stacking Phenyl-Substituted Pyrazole,

- Furan, and Triazole Moieties in the Major Groove. *J. Org. Chem.* 2015, 80(19), 9592–9602. doi: 10.1021/acs.joc.5b01577
79. Asif M., Imran M., Husain A. Approaches for chemical synthesis and diverse pharmacological significance of pyrazolone derivatives: a review. *Journal of the Chilean Chemical Society*. Vol. 66, Is. 2. P. 5149–5163. DOI:10.4067/S0717-97072021000205149.
80. Zhao Z., Dai X., Li C. et al. Pyrazolone structural motif in medicinal chemistry: Retrospect and prospect. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020. Vol. 186. P. 111893. doi:10.1016/j.ejmech.2019.111893.
81. Sedaxane : веб-сайт. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11688533> (дата звернення: 27.07.2023).
82. Zeun R., Scalliet G., Oostendorp M. Biological activity of sedaxane – a novel broad-spectrum fungicide for seed treatment. *Pest Manag. Sci.* 2013, 69(4), 527–534. doi: 10.1002/ps.3405
83. Fluxapyroxad : веб-сайт. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16095400> (дата звернення: 27.07.2023).
84. Smith J., Grimmer M., Waterhouse S., Paveley N. Quantifying the non-fungicidal effects of foliar applications of fluxapyroxad (Xemium) on stomatal conductance, water use efficiency and yield in winter wheat. *Commun. Agric. Appl. Biol. Sci.* 2013, 78(3), 523–535. PMID: 25151827
85. Bixafen : веб-сайт. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11434448> (дата звернення: 27.07.2023).
86. Berdugo C. A., Steiner U., Dehne H. W., Oerke E. C. Effect of bixafen on senescence and yield formation of wheat. *Pest. Biochem. Physiol.* 2012, 104(3), 171–177. doi: 10.1016/j.pestbp.2012.07.010
87. Isopyrazam : веб-сайт. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/25271089> (дата звернення: 27.07.2023).

- 27.07.2023).
88. Authority E. F. S. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance isopyrazam. *EFSA J.* 2012, 10(3), 2600–2710. doi: 10.2903/j.efsa.2012.2600
89. Benzovindiflupyr : веб-сайт. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/53491464> (дата звернення: 27.07.2023).
90. Kuznetsov D., Cazenave A. B., Rambach O., Camblin P., Nina M., Leipner J. Foliar application of benzovindiflupyr shows non-fungicidal effects in wheat plants. *Pest Manag. Sci.* 2018, 74(3), 665–671. doi: 10.1002/ps.4754
91. Penthiopyrad : веб-сайт. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11388558> (дата звернення: 27.07.2023).
92. Yanase Y., Kishi J., Inami S., Katsuta H., Yoshikawa Y. Biological activity and disease controlling efficacy of penthiopyrad. *J. Pestic. Sci.* 2013, 38(4), 188–193. doi: 10.1584/jpestics.D12-063
93. Cyclaniliprole : веб-сайт. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24822142> (дата звернення: 27.07.2023).
94. Tsukamoto M., Hamamoto T., Morita M. et al. Cyclaniliprole: A novel diamide insecticide. Recent Highlights in the Discovery and Optimization of Crop Protection Products. Elsevier, 2021. P. 213–219. DOI:10.1016/B978-0-12-821035-2.00009-7.
95. Tetraniliprole : веб-сайт. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/56602311> (дата звернення: 27.07.2023).
96. Kaushik E., Dubey J.K., Patyal S.K. et al. Persistence of tetraniliprole and reduction in its residues by various culinary practices in tomato in India. *Environ Sci Pollut Res.* 2019. **26**. 22464–22471. doi: 10.1007/s11356-019-04738-6

97. Pyrasulfotole : веб-сайт. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11693711> (дата звернення: 27.07.2023).
98. Reddy S. S., Stahlman P. W., Geier P. W., Peterson D. E. Broadleaf Weed Control and Crop Safety with Premixed Pyrasulfotole and Bromoxynil in Winter Wheat. *Am. J. Plant Sci.* 2012, 3(11), 1613–1618. doi: 10.4236/ajps.2012.311195
99. Tolpyralate : веб-сайт. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/44473182> (дата звернення: 27.07.2023).
100. Osipitan O. A., Scott J. E., Knezevic S. Z. Tolpyralate Applied Alone and With Atrazine for Weed Control in Corn. *J. Agric. Sci.* 2018, 10(10), 32–39. doi: 10.5539/jas.v10n10p32
101. Oxathiapiprolin : веб-сайт. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/56945145> (дата звернення: 27.07.2023).
102. Pasteris R. J., Hanagan M. A., Bisaha J. J., Finkelstein B. L., Hoffman L. E., Gregory V., Andreassi J. L., Sweigard J. A., Klyashchitsky B. A., Henry Y. T., Berger R. A. Discovery of oxathiapiprolin, a new oomycete fungicide that targets an oxysterol binding protein. *Bioorg. Med. Chem.* 2016, 24(3), 354–361. doi: 10.1016/j.bmc.2015.07.064
103. Pyflubumide : веб-сайт. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/73777241> (дата звернення: 27.07.2023).
104. Furuya T., Machiya K., Fujioka S., Nakano M., Inagaki K. Development of a novel acaricide, pyflubumide. *J. Pestic. Sci.* 2017, 42(3), 132–136. doi: 10.1584/jpestics.J17-02
105. Nakano M., Yasokawa N., Suwa A., Fujioka S., Furuya T., Sakata K. Mode of action of novel acaricide pyflubumide: Effects on the mitochondrial respiratory chain. *J. Pestic. Sci.* 2015, 40(1), 19–24. doi: 10.1584/jpestics.D14-086

106. Hamada Y., Kiso Y. The application of bioisosteres in drug design for novel drug discovery: focusing on acid protease inhibitors. *Expert Opin. Drug Discov.* 2012, 7(10): 903–922. doi: 10.1517/17460441.2012.712513
107. Meanwell N.A. Synopsis of some recent tactical application of bioisosteres in drug design. *J. Med. Chem.* 2011, 54(8): 2529–2591. doi: 10.1021/jm1013693
108. Tang, B., Bragazzi, N. L., Li, Q., et al. An updated estimation of the risk of transmission of the novel coronavirus (2019-nCov). *Infectious Disease Modelling.* 2020. Vol. 5. P. 248–255.
109. Chen, Y., Liu, Q., Guo, D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology.* 2020. Vol. 92, № 4. P. 418–423.
110. Genome-wide Structure and Function Modeling of SARS-CoV-2 Virus : веб-сайт, URL : <https://zhanggroup.org//COVID-19/index.html#download> (дата звернення: 14.11.2021).
111. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020. Vol. 181, № 2. P. 271- 280.e8.
112. Wit, E. de, Doremalen, N. van, Falzarano, D., et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology.* 2016. Vol. 14. № 8. P. 523–534.
113. Pillaiyar, T., Manickam, M., Namasivayam, V., et al. An Overview of Severe Acute Respiratory Syndrome–Coronavirus (SARS-CoV) 3CL Protease Inhibitors: Peptidomimetics and Small Molecule Chemotherapy. *Journal of Medicinal Chemistry.* 2016. Vol. 59, № 14. P. 6595–6628.
114. Kumar, V., Tan, K.-P., Wang, Y.-M., et al. Identification, synthesis and evaluation of SARS-CoV and MERS-CoV 3C-like protease inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 2016. Vol. 24, № 13. P. 3035–3042.
115. Grottesi, A., Bešker, N., Emerson, A., et al. Computational Studies of SARS-CoV-2 3CLpro: Insights from MD Simulations. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020. Vol. 21, № 15. P. 5346.

116. Fan, K., Wei, P., Feng, Q., et al. Biosynthesis, Purification, and Substrate Specificity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 3C-like Proteinase. *Journal of Biological Chemistry*. 2004. Vol. 279, № 3. P. 1637–1642.
117. Zhang, L., Lin, D., Sun, X., et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science*. 2020. Vol. 368, № 6489. P. 409–412.
118. Jin, Z., Du, X., Xu, Y., et al. Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*. 2020. Vol. 582, № 7811. P. 289–293.
119. Dai, W., Zhang, B., Jiang, X.-M., et al. Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science*. 2020. Vol. 368, № 6497. P. 1331–1335
120. Su, H., Yao, S., Zhao, W., et al. Discovery of baicalin and baicalein as novel, natural product inhibitors of SARS-CoV-2 3CL protease in vitro. *bioRxiv*. 2020. 2020.04.13.038687
121. Hornak, V., Abel, R., Okur, A., et al. Comparison of multiple Amber force fields and development of improved protein backbone parameters. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. 2006. Vol. 65, № 3. P. 712–725
122. Ponder, J.W., Case, D.A. Force fields for protein simulations. In *Advances in Protein Chemistry*. 2003. Vol. 66, p. 27–85.
123. Wang, J., Cieplak, P., Kollman, P. A. How well does a restrained electrostatic potential (RESP) model perform in calculating conformational energies of organic and biological molecules? *Journal of Computational Chemistry*. 2000. Vol. 21, № 12. P. 1049–1074
124. Mark, P., Nilsson, L. Structure and Dynamics of the TIP3P, SPC, and SPC/E Water Models at 298 K. *The Journal of Physical Chemistry A*. 2001. Vol. 105, № 43. P. 9954–9960
125. Schmidtke, P., Bidon-Chanal, A., Luque, F. J., et al. MDpocket: open-source cavity detection and characterization on molecular dynamics trajectories. *Bioinformatics*. 2011. Vol. 27, № 23. P. 3276–3285
126. Демченко С. А., Ніколаєнко В. О., Вовк І. О., Москаленко О. В. Синтез та

молекулярний докінг похідних імідазо[1,2-*a*]азепінію з фрагментом 4-аміноантипірину як перспективного блокатора 3CLpro мішені вірусу SARS-CoV-2 / Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція : тези доповідей V науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю (17 листопада 2022 р.). – Х. : Вид-во НФаУ, 2022. С. 125–126 с.