

Міністерство освіти і науки України  
Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

Факультет природничо-географічних і точних наук

Кафедра хімії та фармації

Хімія  
102 Хімія

## КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на здобуття освітнього ступеня бакалавр

Синтез та противірусна дія заміщених амідів 1-(4<sup>2</sup>-хлорфеніл)-4-(*пара*-толіл)-  
5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазациклопента[сd]азулен-2-карбонової кислоти

студентки Багреєвої Оксани Сергіївни

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

Рецензент \_\_\_\_\_

Допущено до захисту

В.о. завідувача кафедри

\_\_\_\_\_ д.хім.н., професор Суховєєв В.В.

## ЗМІСТ

Вступ .....	3
Розділ I. Загальні відомості про вірус грипу H1N1 (огляд літератури)...	7
1.1 . Вірус грипу та його різновиди.....	7
1.2 Епідеміологія і патофізіологія .....	10
1.3 Симптоми та лікування грипу.....	14
1.4 Зареєстровані лікарські препарати проти вірусу грипу .....	17
1.4.1 Препарати з недоведеною ефективністю .....	18
1.4.1.1 Препарати інтерферонів.....	18
1.4.1.2 Індуктори інтерферонів (широкого спектру дії) .....	18
1.4.1.3 Інгібітори злиття .....	19
1.4.2 Препарати з доведеною ефективністю .....	20
1.4.2.1 Блокатори M <sub>2</sub> -каналів .....	20
1.4.2.2 Інгібітори нейрамінідази .....	21
1.4.2.3 Синтетичні нуклеозиди .....	24
1.4.2.4 Інгібітори ендонуклеази .....	25
1.5. Заключення. Постановка задачі.....	26
Розділ II Експериментальна частина .....	27
2.1 Похідні заміщених амідів карбонової кислоти.....	25
2.2 Синтез заміщених амідів 1-(4 <sup>2</sup> -хлорфеніл)-4( <i>para</i> -толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазаціклопента[сd]азулен-2-карбонової кислоти .....	29
Розділ III Біологічні дослідження.....	37
3.1 Протівірусна дія заміщених амідів 1-(4 <sup>2</sup> -хлорфеніл)-4( <i>para</i> -толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазаціклопента[сd]азулен-2-карбонової кислоти.....	37
Висновки .....	40
Список використаних джерел .....	41

## ВСТУП

В Україні, як правило, двічі на рік (восени та навесні) спостерігається епідемія вірусу грипу. Грип дуже легко сплутати на перших етапах зі звичайною застудою, що не визиває особливих занепокоєнь. Проте підступність вірусної інфекції закладається саме в край тяжких ускладненнях, особливо пневмонія та серцева недостатність, які і спричиняють летальні наслідки.

Особливо слід брати до уваги характерну хворобливість сьогоденного суспільства, що ускладнює перебіг грипу, наявні у багатьох такі хронічні хвороби як ожиріння, діабет, хронічні легеневі захворювання, та особливо розповсюджені на території нашої країни, серцево-судинні захворювання. Статистично доведено, що при наявності даних хронічних хвороб спостерігається особливо небезпечна смертельна подвійна геморагічна пневмонія [1].

Зазвичай, коли людина перехворіла на певний вірус один раз, то відповідно до нього вже утворюється імунітет, що не дає можливість підхопити його повторно, навіть якщо буде відбуватися тісний контакт з хворою особою. Подібний ефект зумовлений тим, що організм людини кожного разу виробляє конкретний імунітет, який відповідає певному типу вірусу. На жаль, проти вірусів грипу така властивість неефективна, через його високу характерну мутагенність. Одна й та ж людина щосезону може хворіти на грип, незважаючи навіть на те, що кілька років тому було зроблено щеплення вакциною [2].

За допомогою проведених раніше спостережень сучасна наука знає, що генна будова саме вірусу A/H1N1 є непростю. Він складається з вірусу свинячого грипу, який було знайдено в Північній Америці; з гену вірусу свинячого грипу, в Європі й Азії; а також гени пташиного вірусу грипу, що були переплетені з генами людського грипу. Звідси слідує, що в будові вірусу A/H1N1 наявні чотири різних джерела.

Сьогодні досліджено, що варіанти вірусів грипу, які спромоглися вирости

до пандемічних масштабів, виникають за допомогою таких двох механізмів:

- переплетення генів між тваринними вірусами, вірусами птахів та людини;

- адаптація вірусів тварин та птахів безпосередньо до людини [3].

Свинячий грип (ВСГ) – це високопатогенне респіраторне захворювання, яке відноситься до вірусів грипу типу А. На сьогодні для боротьби з цим вірусом використовують відповідні вакцини. Вакцинація найбільш доступний та ефективний варіант, але через високу мінливість вірусу, зазвичай не найбільш актуальний.

Саме тому є дуже важливим пошук нових протівірусних препаратів.

**Об'єкт дослідження:** заміщені аміді 1-(4<sup>2</sup>-хлорфеніл)-4(*пара*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазаціклопента[сd]азулен-2-карбонової кислоти.

**Предмет дослідження:** протівірусна дія заміщених амідів 1-(4<sup>2</sup>-хлорфеніл)-4(*пара*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазаціклопента[сd]азулен-2-карбонової кислоти.

**Мета роботи:** синтез заміщених амідів 1-(4<sup>2</sup>-хлорфеніл)-4(*пара*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазаціклопента[сd]азулен-2-карбонової кислоти та проведення ряд досліджень з виявлення протівірусної дії даної сполуки, встановити залежність структура – фармакологічна активність синтезованих сполук.

**Завдання дослідження:**

- здійснити огляд наукової літератури з теми дипломної роботи;
- провести дослідження деяких властивостей синтезованих сполук;
- проаналізувати одержані результати щодо протівірусної активності синтезованих сполук та відібрати перспективні речовини;
- розглянути залежність: структура – фармакологічна активність синтезованих сполук.

**Гіпотеза:** похідні заміщених амідів карбонових кислот є перспективною групою речовин з ймовірністю виявлення високої протівірусної дії.

**Наукова новизна отриманих результатів:** одержані невідомі в науковій

літературі заміщені похідні амідів 1-(4<sup>2</sup>-хлорфеніл)-4(*para*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазаціклопента[сd]азулен-2-карбонової кислоти. Фармакологічна ефективність досліджуваних сполук визначається за допомогою значення EC<sub>50</sub>, IC<sub>50</sub> та SI. Дослідження по визначення ефективності даних сполук проводилось в експериментах *in vitro*. За допомогою цих методів була визначена ймовірна противірусна дія досліджуваних сполук на вірус H1N1 Каліфорнія/07/2009. В експериментах *in vitro* встановлена залежність ймовірної фармакологічної активності проти вірусу H1N1 в досліджуваних сполуках залежно від їх будови. Доведено, що синтезовані сполуки мають практичний інтерес щодо пошуку нових противірусних препаратів.

**Теоретичне та практичне значення отриманих результатів.** Проведені дослідження можуть бути включені до тем лекцій у вищих навчальних закладах за спеціальністю фармація та фармацевтична хімія. Синтезовані речовини можуть стати основою для отримання нових лікарських засобів з противірусною дією.

**Особистий внесок автора.** Особисто автором було здійснено пошук та огляд наукової літератури з теми дипломної роботи. Особисто автор брав участь у виконанні експериментальної частини роботи. Науковому керівникові належить ідея розробки заміщених амідів 1-(4<sup>2</sup>-хлорфеніл)-4-(*para*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазаціклопента[сd]азулен-2-карбонової кислоти та дослідження їх на противірусну активність. Спільно з керівником проаналізовано отримані результати дослідження, узгоджено структуру роботи, а також сформульовані висновки. Наукову консультацію з експериментальної частини здійснив науковий консультант д.фарм. н, проф. Демченко А. М.

**Апробація результатів роботи:** 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”.

Матеріали дипломного дослідження висвітлені в статті у фаховому виданні з хімії («Журнал органічної та фармацевтичної хімії») та у тезах

доповіді зазначеної науково-практичної конференції.

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

**Структура і обсяг дипломної роботи.** Робота викладена на 49 сторінках друкованого тексту та включає вступ, огляд літератури, експериментальну частину, висновки та список використаних джерел.

## РОЗДІЛ I. ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ПРО ВІРУС ГРИПУ H1N1

(огляд літератури)

### 1.1. Вірус грипу та його різновиди

Вірус H1N1 належить до типу А. Він може інфікувати людину через те, що в його будові присутні глікопротеїни, а саме гемаглютинін і нейрамінідаза.

Гемаглютинін за номенклатурою позначають літерою «Н», його існує 16 різновидів, які можуть різнитися за амінокислотним складом (рис. 1.1). Його функція в будові віруса заключається в утворенні зв'язку з клітиною господаря. Насамперед, він вступає в контакт з сіаловою кислотою, яка знаходиться на поверхні мембрани клітини [4].

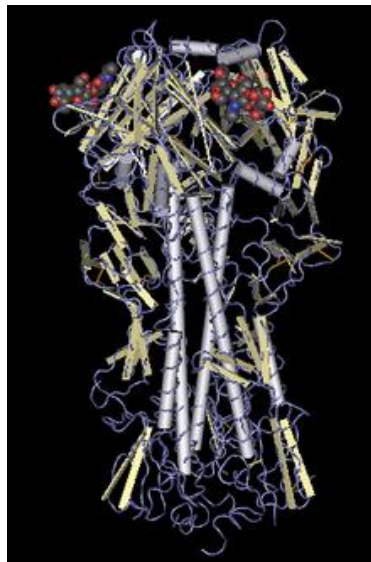


Рис. 1.1. Молекула гемаглютиніну

Функція глікопротеїну нейрамінідази в руйнуванні полісіалічної поверхневої кислоти для того, щоб була можливість виходу реплікованого вірусного покоління. Нейрамінідаз налічують дев'ять різних видів, в залежності від амінокислотних послідовностей в їх структурах N1-N9 (рис. 1.2) [5].

Проте, навіть якщо існує доволі багато комбінацій вказаних раніше глікопротеїнів, які спроможні до ураження клітини хазяїна, з них всього три підтипи грипу А в основному спричиняють успішне зараження клітини й

передачу вірусу наступній. Подібний факт звуження можливостей до успішної взаємодії відіграє вирішальне значення для розробки ефективних ліків та вакцин [6].



Рис. 1.2. Молекула нейрамінідази

Віруси типу А зазвичай мають схильність до утворення реасортантів через змішане зараження, звідси і походить сегментарність генома вірусу. Кожний з відповідних вірусів містить в своїй будові 8 геномних сегментів (рис. 1.3). Виділяє вірус грипу серед інших саме те, що всі 8 сегментів, особливо в гені гемаглютиніну, утворюють часті мутації які неможливо спрогнозувати, що впливає на виникнення нових пандемічних видів [6].

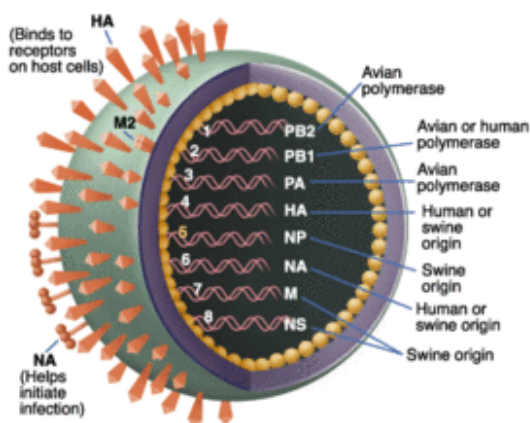


Рис. 1.3. Будова вірусу

Початок відстеження інфікування людей свинячим грипом розпочався з пандемії грипу в 1918 р. відомої як «іспанка», масштаби ураження якою



дістались кожному третьому (орієнтовно 500 мільйонів людей) і стала причиною загибелі, за різними літературними джерелами, від 50 до 100 мільйонів людей.

У 1918 р. не змогли в'ясувати, що стало причиною цієї пандемії. Даних не було аж до 1930 року, коли близькі віруси до іспанки (наразі більш відомі як віруси H1N1) були знайдені в свиней, а потім і в людей [7].

Страх населення перед вірусом грипу в 1976 р. став причиною національної програми в США, яка була спрямована на вакцинацію всього населення країни. Того ж року 40 мільйонів людей були імунізовані вакциною A/NewJersey/1976/H1N1. Проте вакцинацію змушені були призупинити через сильний взаємозв'язок вакцини та синдромом Гійєна-Барре (ГБС) [8]. У статистиці відображено 500 клінічних випадків синдрому Гійєна-Барре, 25 з яких зі смертельними ускладненнями [9].

Недавно було проведено дослідження, яке визначало взаємозв'язок між ГБС і вакциною 1976 р., бо наступні вакцини не мали таких сильних ускладнень. Виянилось, що щеплення проти грипу A/H1N1 1976 р., 1991-1992 рр. і 2004-2005 рр. сприяла виробленню антитіл до антигангліозиду (antiGM1), який безпосередньо зв'язаний з ускладненнями ГБС.

Поодинокі спалахи A/H1N1 постійно реєструвалися і реєструються й досі. Вперше він був зареєстрований в Мексиці 18 березня 2009 р.; спалах класифікували як вірус грипу A/H1N1. Поміж цього випадки захворювання також були підтверджені в 19 штатах, проте тільки 97 з випадків у Мексиці були лабораторно підтверджені саме як цей штам грипу (з них 12 в Каліфорнії) [10]. А вже 5-го травня 2009 р. було підтверджено майже 600 мексиканських випадків H1N1, з яких 25 були не сумісні з життям [11].

17 Квітня 2009 р. організація CDC зафіксувала, що відбулось два випадки захворювань у людей, які знаходилися неподалік від штату Південна Каліфорнія. А вже 26 квітня була оголошена надзвичайна ситуація, через пандемію з грипу A/H1N1 [12]. Незважаючи на заходи 25 червня на просторах США було зафіксовано 27717 підтверджених хворих вірусом H1N1 типу А [13].

Зафіксованих випадків зараження в США за перші 6 місяців становить 22 мільйони людей, 100 тисяч госпіталізованих, та 3900 померлих. Ці дані були отримані за допомогою програми Emerging Infection Program, що належить CDC, тобто це не тільки лабораторно підтверджені випадки [14].

На початок червня ВООЗ оголосила про розповсюдження глобальної пандемії саме через широке розповсюдження вірусу за межами Північної Америки. Інфекція розповсюдилась на Австралію, Великобританію, Аргентину, Чилі, Іспанію та Японію [15]. Відповідно вже 1-го вересня ВООЗ проінформувала, що грипом А/Н1N1 було заражено приблизно 200000 людей в сотні країнах, було зафіксовано 2185 смертей.

Рапорт ВООЗ з приводу розповсюдження грипу Н1N1 2009 р. показав, що майже у всіх країнах світу було виявлено лабораторно підтверджені випадки ураження вірусом А/Н1N1, а також 17000 смертей. У Сполучених Штатах Америки захворіло за весь період пандемії 59 мільйонів людей, та з них було госпіталізовано 265 тисяч, померло 12 тисяч [16].

Карта з масштабами ураження грипом Н1N1 типу А та спричиненої смертності від нього на протязі 2009 року зображено на рисунку 1.4 [16].

У 2019 р. в Індії було зафіксовано більше ніж 2500 смертей.



Рис. 1.4. Карта ураження грипом А/Н1N1:

- червоним кольором позначені підтверджені випадки;
- чорним кольором смертельні випадки.

## 1.2 Епідеміологія і патофізіологія

Вірус А/Н1N1 поширюється між людьми повітряно-крапельним шляхом.

Саме через цю особливість необхідно слідувати санітарно-протиепідемічному режиму. Він спеціально розроблений для епідемій респіраторних вірусних інфекцій.

У навколишньому середовищі вірус грипу залишається життєздатним протягом 72 годин. H1N1 не передається через приготоване до вжитку м'ясо свиней. Він гине при 70 °C [17].

У більшості людей відсутній імунітет до вірусу пандемічного грипу. Проте у людей може бути прихований імунітет, наприклад, якщо вони перехворіли на сезонний грип.

Хворий має здатність заразити оточуючих осіб на протязі семи діб саме з моменту виявлення перших видимих симптомів. Для грипу A/H1N1 характерним є високий рівень захворюваності серед населення та низька смертоносність (1-4%) [18].

Поміж свиней вірус розноситься повітряно-крапельним шляхом при прямому й опосередкованому контакті як з хворою особою з яскраво вираженими симптомами, так й з свинями-носіями, що не мають проявів хвороби. Тому серед них спалахи хвороби спостерігаються цілий рік, а особливо в холодну пору року.

Через те, що грип у свиней не контролює міжнародний орган охорони здоров'я тварин, загальна картина поширення вірусу мало відома. Найчастіше тварини хворіють H1N1, але серед особин поширюються й інші види вірусів, такі як пташиний й сезонний грип людини. Існує припущення, що вірус A/H3N2 був переданий у популяцію свиней саме від людини. Свині можуть інфікуватися більш ніж одним вірусом, тому, як наслідок, це може призводити до появи «химерного» вірусу, а пандемія, що виникає, поширюється двома або й трьома хвилями [19].

Життєвий цикл вірусу (див. рис. 1.5):

1) вірус приєднуються до мембрани клітини через відповідну специфічну взаємодію гемаглютинуючого глікопротеїну вірусу з поліцукрами сіалової кислоти. Цей процес відбувається на поверхні клітин епітелію, що знаходяться

в середині легень та у глотці;

2) до центру клітини вірус потрапляє шляхом ендочитозу. Потім частина гемаглютинового білка розкриває мембрану вакуолі, що знаходиться біля вірусу, тим самим вивільняючи вірусну РНК (вРНК), допоміжні білки і РНК-залежну РНК-полімеразу в цитоплазму;

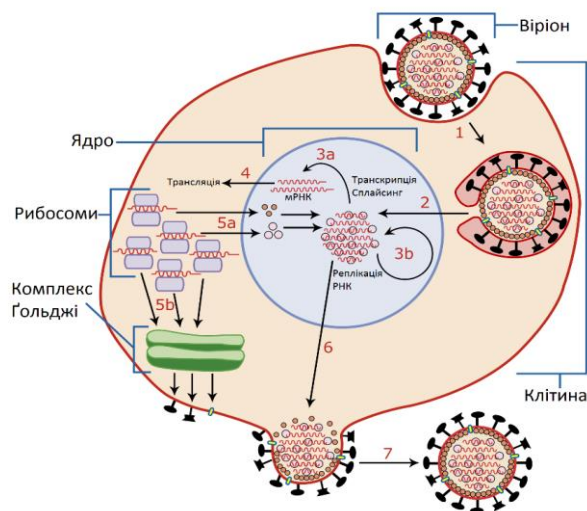


Рис. 1.5. Життєвий цикл вірусу

3) утворені в процесі білки та вРНК відповідно формують комплекс, що транспортується до клітинного ядра, де РНК-залежна РНК-полімераза транскрибує комплементарну +РНК;

4) дана РНК має два шляхи використання вірусом: або експортується до цитоплазми та відповідно транслюється, або лишається в середині ядра;

5) вже відтворені вірусні білки (нейрамінідаза і гемаглютинін) чи транспортуються через апарат Гольджі на поверхню клітини (5b), чи відповідно повертаються до ядра клітини, для зв'язування вРНК та формуванню нових вірусних частинок (5a);

б) проте синтезуються не тільки нейрамінідаза з гемаглютиніном, а й інші вірусні білки. Вони мають значні методи впливу на клітину-хазяїна. Розщеплюють клітинну мРНК для синтезу власної вРНК та інгібують трансляцію мРНК клітини-хазяїна. Вірусні РНК, що утворюють геноми вірусів, РНК-залежна РНК транскриптаза згрупповуються до складу віріонів. Гемаглютинін та нейрамінідаза створюють молекулярні кластери в мембрані

клітини. ВРНК а також вірусні білки для того щоб покинути ядро, користуються цим мембранним виступом.

Віріони, що дозріли, залишають клітину в суперкапсиді який складається з фосфоліпідної мембрани клітини-господаря, через що набуває гемаглютинуючих і нейрамінідазних властивостей. Віруси відокремлюються від клітини-хазяїна, як тільки їх нейрамінідаза розщеплює залишки сіалової кислоти. Після випуску новоствореного вірусу, клітина-господар гине [20].

Одна з важливих фаз процесу, за допомогою якого віруси здатні проникати до клітин, є розщеплення людською протеазою вірусного гемаглютинінового білка [21].

Слабковірулентні й авірулентні види вірусів мають специфічну будову гемаглютиніну, яка спроможна розщеплювати виключно протеази, які перебувають в горлі та легенях, саме тому дані віруси не можуть заразити інших тканин. Проте у високовірулентних штаммах вірусу, таких як H5N1, цей гемаглютинін має можливість розщеплюватися великою кількістю протеаз, що дає можливість вірусу розповсюджуватися по всьому організмі [22].

Білок гемаглютиніну вірусу виконує функцію з визначення тих видів тварин, яких може заразити даний штам вірусу, і де саме в дихальних шляхах він буде зв'язуватися [23]. Штами вірусів, що легко передаються поміж людей, мають характерні гемаглютинні білки, які мають здатність зв'язуються з відповідними рецепторами що знаходяться у верхніх дихальних шляхах дихальної системи людини. Та навпаки, високолетальний H5N1 зв'язується з рецепторами, які знаходяться в нижніх дихальних шляхах. Ця характерна відмінність спричиняє те, що H5N1 збуджує тяжку вірусну пневмонію, проте не сильно передається під час кашлю та чхання оточуючим [24].

Основна симптоматика грипу, така як лихоманка, головний біль та слабкість, постає результатом утворення в певних кількостях прозапальних цитокінів та хемокінів, які утворюються в уражених вірусом тканинах [25].

Подібна сильна імунна реакція може призвести до життєво небезпечної цитокінової бурі. Відомо, що цей ефект є причиною високої смертності від

H5N1, а також штаму вірусу 1918 року [26]. Також є версія, що така велика кількість цитокінів є наслідком саме масового вірусного розмноження, а імунна відповідь в організмі не впливає негативно на плин захворювання. Грип стимулює механізм запрограмованої загибелі клітини.

### 1.3 Симптоми та лікування грипу

На сьогоднішній день єдиної затвердженої медикаментозної терапії проти грипу не існує. Кількість ліків від грипу з кожним роком зростає. Спектр впливу на різні стадії розповсюдження вірусу та його реплікації дійсно великий, з впливом на інфекційний процес. Проте, зазвичай, вчені не отримують значні показники, а з часом препарати переставали здійснювати необхідний ефект. Тому продовження нових розробок є важливим завданням, а також і перспективним шляхом для здолання вірусу [27].

В наявних зараз препаратах значима ефективність діючої речовини настає лише за умови використання ліків їх в інтервалі 24-48 годин з моменту виявлення перших видимих проявів хвороби.

Основні симптоми у грипу наступні:

- температура тіла досягає значень вище  $+38^{\circ}\text{C}$ ;
- інтенсивне потовиділення;
- слабкість;
- світлочутливість;
- біль в суглобах та м'язах;
- головний біль;
- біль в горлі;
- сухий кашель;
- закладеність носа та нежить;
- відсутність апетиту;
- сонливість;
- нудота;
- діарея [28].

В групі ризику знаходяться:

- діти до 2-х та 5-ти років;
- жінки під час вагітності;
- похилі люди від 65 років;
- люди які страждають від надмірної ваги;
- люди що хворіють цукровим діабетом;
- хворі хронічними серцево-судинними захворюваннями;
- хворі на захворювання легень в хронічній стадії;
- люди з іншими тяжкими хронічними захворюваннями;
- люди, що лікуються імунно-супресивною терапією.

Для даних людей грип без тяжких ускладнень дуже рідке явище і зараження їх вірусом призводить до неминучих наслідків. Через стан їхнього організму часто їм доводиться перебувати на межі життя і смерті при захворюванні грипом.

Також існують професійні групи що піддаються ризику:

- лікарі, медсестри, санітари;
- вчителі й вихователі;
- касири, продавці, консультанти в залах;
- водії громадського транспорту;
- усі, хто змушений працювати в багатолюдних місцях [29].

Слід зазначити, що ефективність ліків прямо пропорційно залежить від часу прийому. Чим раніше тим ліпший результат. Відповідно доведено, що саме реагування вірусів грипу до відповідних існуючих препаратів являється вибірковою та є зазвичай недостатньою [30].

Найефективнішим способом профілактики грипу є дотримання соціальної дистанції, тобто перебувати від інших людей на певній відстані, або далеко від інших людей, що гіпотетично можуть бути інфіковані. Якщо інфекція поширюється в суспільстві, то потрібно уникати великих скупчень людей та за можливістю залишатися в дома.

На даний момент найефективнішим варіантом для профілактики грипу являються інактивовані вакцини проти грипу. Це медикаменти, які мають в

складі антигени вірусів грипу актуальних на сьогоднішній день штамів. Зазвичай вони входять до вірусів А/Н1N1, А/Н3N2 і В.

Вірус зрощують у курячих ембріонах, потім дезактивують і максимально можливо очищають від білків та інших непотрібних компонентів [31].

Наразі застосовують 3 види таких вакцин:

- цільновіріонні вакцини;
- спліт-вакцини;
- субодиничні вакцини.

Цільновіріонна вакцина в своєму складі містить інактивовані високоочищені цілісні віріони вірусу.

Спліт-вакцина має в будові вже зруйновані та інактивовані віріони певного вірусу грипу. Вона складається з віріонних білків вірусу. Там наявні не лише поверхневі, але й внутрішні віріонні білки. Через високу очистку в вакцині немає вірусних ліпідів і білків, що були наявні в курячому ембріоні. (ваксигрип, бегривак, флюарикс, арепанрикс, паненза).

Субодинична вакцина складається всього лише з гемаглютиніну і нейрамінідази. Решта білків видаляється при очищенні. (інфлювак, агрипал, грипол).

Цільновіріонні вакцини трохи реактогенніші, ніж субодиничні, особливо це стосується маленьких дітей.

Протигрипозне щеплення спроможне індукувати захисний рівень специфічних антитіл, що знаходяться в сироватці, у більшості людей зробивших вакцину, зокрема у дітей з 6-місячного віку та старших, а також призводити до утворення організмом секреторних антитіл що знаходяться в носоглотці [32].

Через слабку реактогенність спліт та субодиничної вакцин, їх можливо застосовувати для різновікового населення, а також для людей з хронічними захворюваннями.

Розвиток імунітету проти вірусу розпочинається з 2-го дня після введення вакцини і через 15-30 днів досягає свого піку. Тривалість ефекту зберігається на



протязі всього 6-12 міс., через що подібна процедура має повторюватись щорічно. Ефективність вакцини в профілактиці складає 70-90% [33].

Також наявні протипоказання до вакцинації від грипу, а саме:

- виявлення гострого захворювання або ускладнення хронічного захворювання в день вакцинації;

- наявна алергія саме на білок курячого яйця;

- виявлення алергічних реакцій на інші компоненти препарату;

На сьогоднішній день не знайдено методу запобігання хвороби кращого ніж вакцинація. Як наголошують експерти, слід проводити щеплення від сезонного грипу насамперед людей з групи ризику, а також людей, які хочуть уберегти себе від інфекції.

Експерти стверджують, що для створення колективного імунітету потрібно зробити вакцинацію не менше як 25-30% від всього населення.

Нині здійснюється щоденний контроль за епідемічною ситуацією у світі щодо грипу H1N1. Проводять виміри температури в аеропортах, а саме у громадян, що приїжджають з неблагонадійних країн за показниками розповсюдження грипу H1N1 [34].

#### **1.4 Зареєстровані лікарські препарати проти вірусу**

У світі використовуються багато різних лікарських засобів для боротьби проти вірусу H1N1. Існують ліки як з доведеною противірусною ефективністю так і з недоведеною.

Розподіл препаратів до відповідних груп залежить від кількості проведених рандомізованих незалежних клінічних випробувань. На фармакологічному ринку існують багато препаратів що не вивчалися в рандомізованих незалежних клінічних випробуваннях, тому їх застосування виявляє сумніви у фахівців. Проте в дослідженнях, що були все таки проведені, вказується певна наявна противірусна активність, такі ліки часто застосовують як безпечні для вагітних та дітей до 5 років (Віферон, Тілорон, Арбідол) [35]. А до препаратів з доведеною противірусною ефективністю відносяться тільки ті

над якими було проведено багато незалежних клінічних випробувань і як результат була підтверджена їх противірусна дія (Занамівір, Озельтамівір, Рибавірин).

#### **1.4.1 Препарати з недоведеною противірусною ефективністю**

До препаратів з недоведеною противірусною ефективністю належать:

- Препарати інтерферонів (Віферон)
- Індуктори інтерферонів (широкого спектру дії) (Тілорон)
- Інгібітори злиття (Арбідол)

##### **1.4.1.1 Препарати інтерферонів**

Препарати інтерферонів, а саме діючою речовиною даних препаратів являється інтерферон альфа-2b. Наприклад, Віферон. Виробник стверджує в інструкції, що цей препарат має противірусні, імуномодельючі, антипроліферативні властивості. Також він може пригнічувати реплікацію РНК і ДНК-вірусів. Але на жаль, недостатньо доказових робіт, що підтверджували б дану активність [36].

##### **1.4.1.2 Індуктори інтерферонів (широкого спектру дії)**

При проведенні експериментів на тваринах, вживання Тілорону зумовлювало збільшення вироблення інтерферонів в організмі [37]. Що відіграє важливу функціональну роль в утворенні як противірусного так і протипухлинного імунітету. Але на жаль, доза Тілорону, що визвала значимий скачок вироблення інтерферону у піддослідних пацюків, відповідала близько 200 мг/кг на день. В перерахунку на людський організм ефективна кількість Тілорону для людини становить 12 грам на день, що відповідно в 100 разів більше того значення, що рекомендує виробник [38]. Хімічна формула та систематизована назва за IUPAC Тілорону зображена на рисунку 1.6.

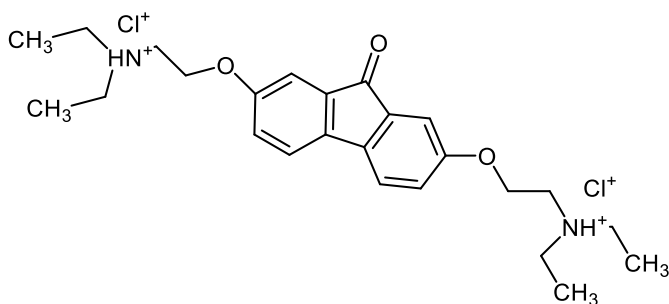


Рис. 1.6 Тілорон - 2,7-*bis*-[2-(діетиламіно)етокси]флуорен-9-ону дигідрохлорид.

### 1.4.1.3 Інгібітори злиття

Арбідол (рис. 1.7) противірусний засіб з імуномодельючими та протигрипозними властивостями, що спроможний пригнічувати віруси грипу А та В. Механізм дії препарату в запобіганні контакту між вірусом і клітиною та в блокуванні проникнення вірусу в середину клітини. Такий ефект виникає при погіршенні умов для вірусу підчас злиття ліпідної оболонки клітини людини та капсиду вірусу [39]. Сприяє синтезу інтерферонів, стає каталізатором гуморальних та клітинних відповідей імунної системи, збільшує фагоцитарний функціонал макрофагів [40]. Знижує можливість розвитку тяжких ускладнень, що були спричинені інфекцією вірусу, а також пригнічує вплив хвороби на поточні хронічні захворювання пацієнта [41].

Терапевтичний ефект проявляється через зниження відповідно інтоксикації та явних симптомів захворювання, зменшується тривалість хвороби.

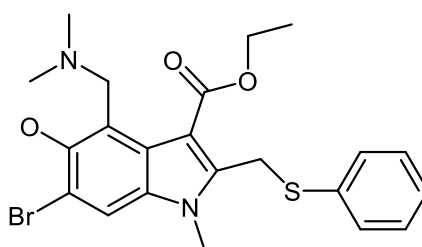


Рис. 1.7 Арбідол - Етиловий ефір 6-бром-5-гідрокسي-1-метил-4-диметиламінометил-2-феніл-тіометиліндол-3-карбонової кислоти

Основна кількість досліджень по Арбідолу опубліковані російською мовою, цей фактор ускладнює аналіз їх якості міжнародним співтовариством

через мовний бар'єр. Оперуючись на наявні публікації, в Арбідолі є потенціал в якості противірусного засобу широкого дії [42].

У 2015 році були опубліковані відповідні проміжні результати. Автори дослідження стверджують, що ефект від Арбідолу в пацієнтів при лікуванні ним вірусної інфекції грипу більше всього виражений на протязі найбільш інтенсивного періоду захворювання і відповідно проявляє свої властивості у вигляді зменшення термінів перебування симптомів хвороби, провокує зниження тяжких проявів захворювання у піддослідних і зменшенням термінів елімінації у вірусу [43].

#### **1.4.2 Препарати з доведеною противірусною ефективністю**

Існує чотири групи противірусних препаратів, що доведено впливають на вірус H1N1 типу А [44]:

- блокатори M<sub>2</sub>-каналів (амантадин (Мідантан, ПК-Мерц), ремантадин (Орвірем));
- інгібітори вірусної нейрамінідази (занамівір, озельтамівір);
- синтетичні нуклеозиди (рибавірин) [45];
- інгібітори ендонуклеази (балоксавір марбоксил (ксофлюза)).

##### **1.4.2.1 Блокатори M<sub>2</sub>-каналів**

Можливість амантадину (рис. 1.8) і ремантадину (рис. 1.9) протистояти вірусам реалізується через шлях блокування певних йонних M<sub>2</sub>-каналів вірусу H1N1 типу А, в наслідок чого порушується його основна властивість проникнення в клітину та вивільняти рибонуклеопротеїд [46]. Звідси слідує, що пригнічується найважливіший етап у відтворенні вірусів. За даними досліджень від організації CDC, амантадин та ремантадин вже являються неефективними при лікуванні та профілактиці грипу. За їхніми даними майже 92,0 % вірусів грипу А втратили чутливість до цих препаратів [47].

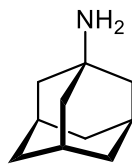


Рис. 1.8 Амантадин - Адамантан-1-амін

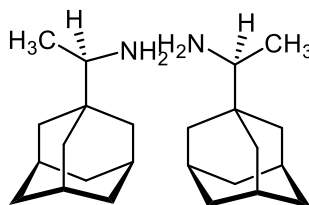


Рис. 1.9 Ремантадин - (RS)-1-(1-адамантил) етан амін.

Проте, що цікаво, похідні амантадину, мають властивість пригнічувати репродукцію резистентного до ремантадину вірусу А(H1N1)pdm09 [48].

#### 1.4.2.2 Інгібітори нейрамінідази

У змаганні за найбільш ефективними та найменш шкідливими противірусними препаратами, що могли б використовуватися при захворюванні грипом, більшість вчених та лікарів звертаються до двох препаратів: Озельтамівір (Таміфлю) та Занамівір (Реленза). Вони являють собою противірусні препарати прямої дії (ПППД). Їхня здатність в блокуванні нейрамінідази вірусів грипу H1N1 типу А. Також важливо зазначити, що лише озельтамівір можна впроваджувати як систематичний засіб.

Озельтамівір та Занамівір являють собою препарати які відносяться до другого покоління. Вони створені недавно за допомогою цілеспрямованої розробки, яка була заснована на знаннях про повний життєвий цикл вірусу.

Розробка озельтамівіру та занамівіру є дуже важливим етапом, який можна віднести до одних з дійсно суттєво важливих досягнень в боротьбі з грипом за останні десятиліття. При впровадженні інгібіторів нейрамінідази зменшується можливість повторного ураження на 79-100%, та відчутно зменшується час лікування (на 2,5 дня). За даними досліджень знижується відсоток ускладнень від грипу. Без тяжких ускладнень переносять хворобу 75-86,5% пацієнтів.

Озельтамівір (рис. 1.10) (інші назви озельтамівір фосфат, осельтамівір) є противірусним лікарським засобом, що відноситься до групи інгібіторів нейрамінідази. Цей препарат більш відомий під назвою Таміфлю [49].

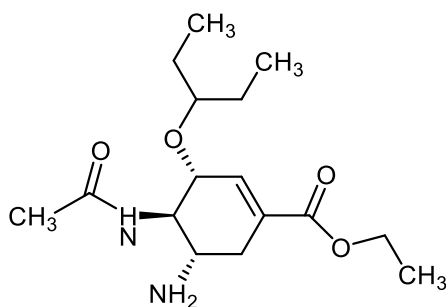


Рис. 1.10 Озельтамівір - Етил(3,4,5)-5-аміно-4-ацетамідо-3-(пентан-3-ілокси)циклогекс-1-ен-1-карбоксилат

Озельтамівір фосфат – це попередник озельтамівір карбоксилату, який є інгібітором нейрамінідази. Карбоксилат утворюється в організмі з фосфату під впливом травних ферментів [50].

Згідно з експериментів *in vitro*, озельтамівір карбоксилат утворює зв'язок з поверхневим білком вірусів, а саме нейрамінідазою типів А. Через те що нейрамінідаза слугує віріонами грипу відповідно для виходу з клітини.

Озельтамівір, так як і інші інгібітори нейрамінідази, має запобігти розповсюдженню вірусу по організму [41].

Поміж цього, інгібітори нейрамінідази значно зменшують синтез деяких цитокінів, і через цей ефект перешкоджають розвитку та розповсюдженню місцевої запальної реакції, а також при цьому послаблює симптоми вірусної хвороби [52].

Дослідження що були опубліковані до 2009 року показують, саме те що озельтамівір зменшує тривалість спостереження симптомів грипу у пацієнтів без наявності інших захворювань приблизно скорочувались на 0,5 дня, а пацієнтів з групи ризику на 0,74 дня. Ці результати дійсні при умові якщо лікування було почато в перші години після контакту з хворою людиною [54].

При реальних умовах вірусної пневмонії грипу ефективність цього препарату обмежена. Причиною цього факту являється його здатність впливати на розповсюдження вірусу в організмі тільки за умови раннього

призначення, бажано ще за інкубаційного періоду, або в перші 24-48 години від початку видимих симптомів [55].

Занамівір (Реленца) (рис. 1.11) представляє себе як потужний та високоселективний інгібітор вірусної репродукції штаму H1N1, а також інших підтипів класу А. Активність препарату представляється виключно як є позаклітинна [56].

Реленца після проведення інгаляції препарату осідає на дихальних шляхах у досить високій концентрації, досягаючи тим самим місця розмноження вірусу. Значна кількість Занамівіру в дихальному тракті сприяють швидкій противірусної дії препарату вже через 10 секунд після завершення інгаляції. Максимальна концентрація препарату досягається всього через кілька хвилин.

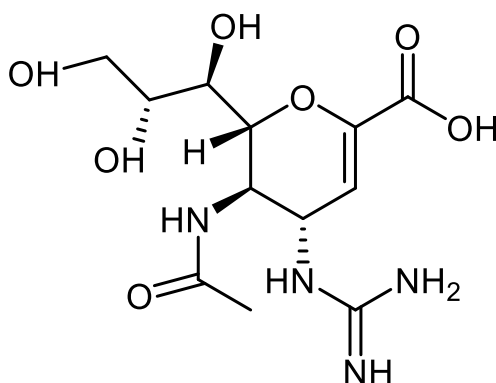


Рис. 1.11 Занамівір - (2R,3R,4S)-4-[(діамінометилетил)аміно]-3-ацетамідо-2-[(1R,2R)-1,2,3-тригідроксипропіл]-3,4-дигідро-2H-піран-6-карбонова кислота.

Реленца високоефективний препарат, що було доведено клінічними дослідженнями (зменшення часу захворювання аж до 40%, тяжких симптомів – до 44 %, життєво небезпечних ускладнень – на 32 %, ризик інфікування грипом зменшився на 79 %) [57].

Ризик утворення стійких штамів до препарату занамівіру є набагато нижчим, ніж для Озельтамівіру.

Враховуючи дані ВООЗ, під час пандемії свинячого грипу генна мутація в положенні H274У призвела до того, що виникли озельтамівіррезистентні віруси. Натомість резистентність до Занамівіру не було жодного разу виявлено.

Дослідження 4500 ізолятів вірусу грипу, знайдених у США в 2009–2010 рр., показали, що всього 1,2% вірусів H1N1 дійсно були стійкими до озельтамівіру, проте 99,8% із них були резистентними до сполук з першого покоління препаратів – амантадину та ремантадину [58].

### 1.4.2.3 Синтетичні нуклеозиди

Рибавірину (рис. 1.12) властива протівірусна активність щодо певних ДНК- і РНК-вірусів. Рибавірин – це антиметаболіт нуклеотидів. Він головним чином перешкоджає реплікації геномів у вірусів. Показана значна ефективність Рибавірину в боротьбі проти вірусу грипу H1N1.

Використовують Рибавірин часто у формі аерозолю саме для подолання респіраторного синцитіального вірусу у дітей. Проте ефективність препарату не була підтверджена у багатьох дослідженнях [59].

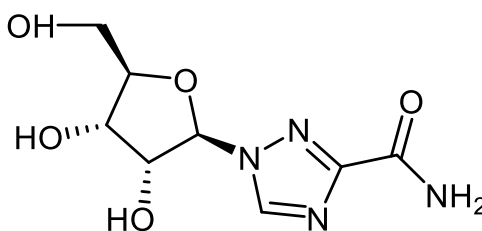


Рис. 1.12. Рибавірин – 1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(гідроксиметил)оксолан-2-іл]-1H-1,2,4-тріазол-3-карбоксамід.

Рибавірин у Мексиці продається саме як ліки від грипу. Результати досліджень відрізняються один від одного.

Зазвичай використовується в поєднанні з кетаміном, мідазолом та амантадином, безпосередньо для лікування сказу.

Як жінки, так і чоловіки за час лікування і якнайменше 7 місяців після прийому повинні утриматися від продовження роду. У літніх людей необхідно оглянути нирки. А також при захворюваннях серцево-судинної системи використовують тільки виключно після ретельного обстеження [60].



### 1.4.2.4 Інгібітори ендонуклеази

Перед черговою сезонною епідемією грипу міністерство з контролю за продуктами та ліками в США було схвалено новий препарат для боротьби з грипом, а саме ксофлюзу (рис. 1.13). А вже за кілька місяців препарат дозволили в Японії.

Ксофлюза являє собою інгібітор ендонуклеази, який унеможлиблює розмноження вірусу. Для досягнення значного терапевтичного результату ліки потрібно вжити при проявах перших симптомів захворювання, точніше до 48 год від початку хвороби [61].

Балоксавір марбоксил – це проліки. В організмі він перетворюється на балоксавір, який являє собою інгібітор кеп-залежної ендонуклеази. Це специфічний для вірусу H1N1 фермент, який знаходиться в його РНК-полімеразному комплексі. Цей фермент необхідний саме для транскрипції вірусу [62].

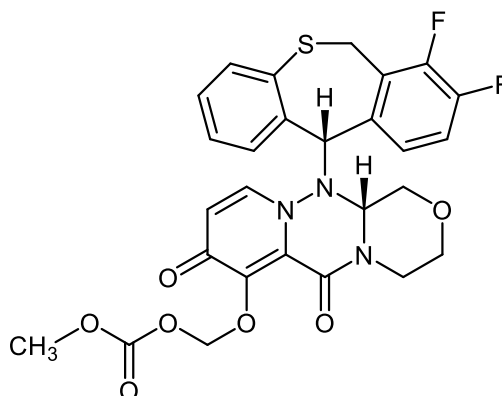


Рис. 1.13 Ксофлюза - ((12aR)-12-[(11S)-7,8-дифтор-6,11-дигідродібензо[b,e]тиепін-11-іл]-6,8-діоксо-3,4,6,8,12,12a-гексагідро-1H-[1,4]оксазино[3,4-c]піrido[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл}окси)метилметил карбонат.

Відмінність його від інгібіторів нейрамінідази (Озельтамівіру, Занамівіру) полягає в перешкоджанні відкріплення нових віріонів саме від поверхності інфікованих клітин, тим самим обмежуючи поширення інфекції по організму. Звідси слідує, що Балоксавір пригнічує самовідтворення вірусу грипу. Дана молекула пригнічує синтез мРНК, що являється першим етапом відтворення вірусу саме після його потрапляння до клітини, після чого неможливим стає

утворення білків, необхідних для формування вірусних частинок [63].

Проте, нажаль, ще під час клінічних випробувань виянилось, що в організмах 10% дорослих пацієнтів і 23,4% дітей вірус мутував через що отримав повну або часткову стійкість до Ксофлюзи [64].

Також в Україні недавно був зареєстрований медикамент з РНК дріжджів Нуклекс. Він містить в своїй будові високо очищену РНК, що має в складі приблизно 20-25 нуклеотидів. Цей медикамент вже добре зарекомендував себе як ефективний при багатьох інфекційних вірусних захворюваннях. Спостерігалась і висока противірусна дія цього медикаменту на H1N1 [65].

### **1.5. Заключення. Постановка задачі**

Аналіз літературних джерел щодо противірусних засобів дозволяє констатувати, що необхідно проводити пошук нових, безпечних для людини, препаратів. Пошук таких лікарських засобів можливий серед заміщених амідів 1-(4<sup>2</sup>-хлорфеніл)-4-(*пара*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазаціклопента[сd]азулен-2-карбонової кислоти.

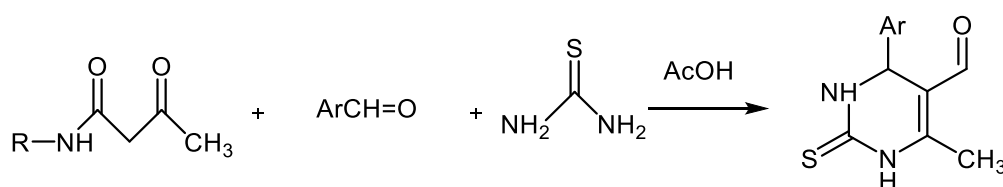
## РОЗДІЛ II

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

#### 2.1 Похідні заміщених амідів карбонової кислоти

Аміди 4-арил-6-метил-2-тіоксо-1,2,3,4,тетрагідро-піримідин-5-карбонових кислот – сполуки Біджинеллі. Їхня головна особливість в близькій спорідненості до дигідропіримідинових блокаторів кальцієвих каналів, та окрім цього вони володіють протівірусною активністю [66].

Синтезується відповідно до схеми 2.1.



- I – R = H (а), Ph (б), 2-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д);
- II – Ar = 3,4-(OH)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (а), 3-MeO-4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (б), 2,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (в), 2-MeO-5-BrC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(г);
- III – Ar = 3,4-(OH)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R = Ph (а); Ar = 3-MeO-4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R = H (б), Ph (в), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), 2-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д); Ar = 2,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R = H (е), Ph (є), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (ж), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (з); Ar = 2-MeO<sub>5</sub>-BrC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R = H (і), Ph (к), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (л), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (м), 2-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (н).

Схема 2.1

Ариламід трициклічної гетероароматичної карбонової кислоти - це поліциклічні гетероароматичні сполуки, та їхні синтетичні аналоги, у тому числі і похідні карбонових кислот. Вони мають багато різних біологічних характеристик.

Характерну протипухлинну та протівірусну дію мають похідні актидон-4-карбонової кислоти. Вони є досить ефективними інгібіторами реплікації гепатиту С.

Властивості даного класа сполук залежать від особливостей будови зображених на рисунку 2.1.



Рис. 2.1 – Особливості будови поліциклічних гетероароматичних сполук

Положення, сполучення і природа атомів Y, X, E визначають тип гетерооснови, а наявність карбоксильної групи – їхню приналежність до ТГКК.

За даними біологічних тестувань слідує що ариламід трициклічної гетероароматичної карбонової кислоти є багатообіцяючим класом для створення нових сполук з противірусною дією. Особливість дії полягає в інгібуванні синтезу РНК патогенів [68].

N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщені аміді кислот алканкарбонового ряду

Похідні 1,3,4-тіадіазолу мають широкий спектр фармакологічної дії: протипухлинна, анальгезуюча, протизапальна, транквілізуюча, протимікробна, противірусна, протисудомна [69].

N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщені аміді кислот алканкарбонового ряду, синтезуються взаємодією 2-аміно-5-алкіл-1,3,4-тіадіазолу з відповідними ацилхлоридами (схема 2.2) [70].

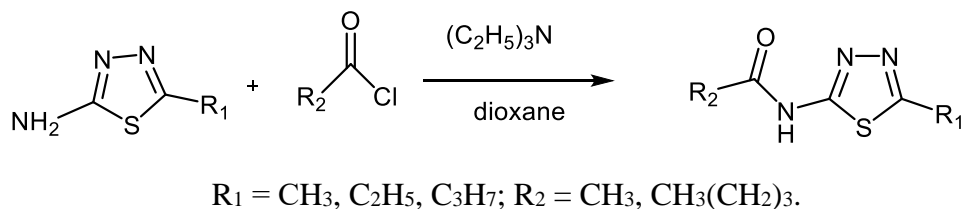


Схема 2.2

За оцінкою ВООЗ, пандемія 2009/2010 років призвела до загибелі понад 500 тис. людей. На протязі цього періоду було зафіксовано 1128 летальних випадків на території України. Понад 80% смертельно небезпечних випадків грипу H1N1 типу А, було зафіксовано у віковій категорії від 18 до 50 років [71].

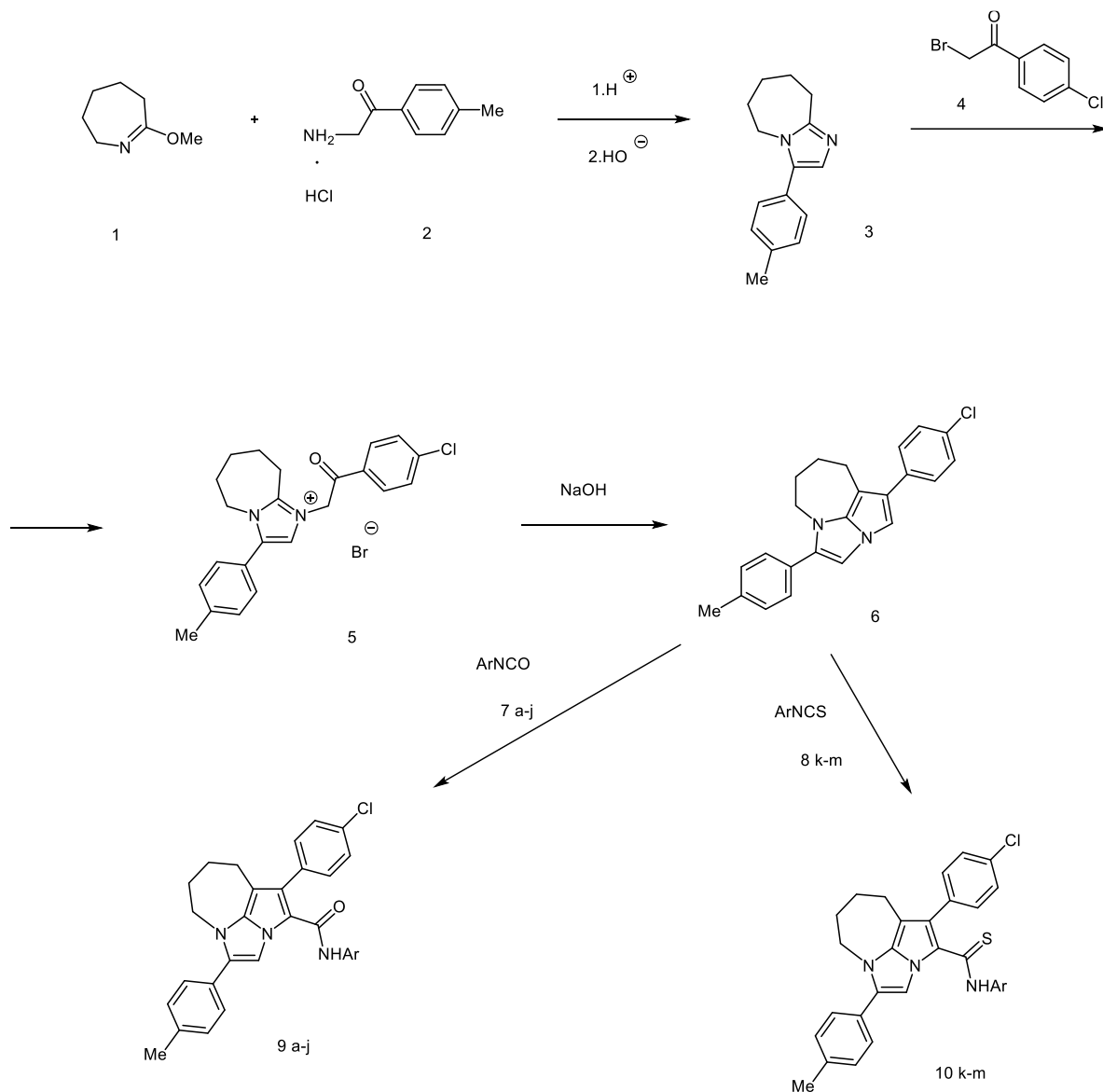
Як вже було зазначено раніше, сучасні противірусні препарати класифікуються за механізм дії на дві великі групи [72]. До першої відносять ліки що безпосередньо шкодять реплікація вірусу. До другої, що модулюють імунну систему організму-господаря. Група лікарських засобів з виявленою противірусною активністю, які зареєстровано та дозволено до використання в Україні включає Амізон, Амантадин, Арбідол, Занамівір, Інозін, Пранобекс, Озельтамівір, Ремантадин [73].

В Україні проти вірусу H1N1 часто застосовується 4-(N-бензил)амінокарбоніл-1-метилпіридиній йодид (Амізон). Цей засіб було розроблено Інститутом фармакології та токсикології України. Амізон має протизапальну, знеболюючу та жарознижувальну дію. Знеболюючий ефект проявляється за участю ретикулярної формації стовбура мозку [74]. Амізон має інтерферогенні властивості, гальмуючий вплив на віруси грипу на клітини людини, а також підвищує стійкість організму до вірусних інфекцій. Все це робить Амізон перспективним препаратом для профілактики та лікування різних вірусних захворювань [75].

Однак серед дослідників не існує єдиної думки щодо неправдоподібної противірусної ефективності певних препаратів (Арбідол, Аміксин, Амізон, Кагосел, Імунофам). [74].

## **2.2 Синтез заміщених похідних амідів 1-(4<sup>2</sup>-хлорфеніл)-4(*para*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазаціклопента[сd]азулен-2-карбонової кислоти**

Серія похідних амиду та тіоамиду 1-(4-хлорофеніл)-4(*para*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазаціклопента[сd]азулен-2-карбонової кислоти були синтезовані шляхом взаємодії 1-(4-хлорфенілу)-4(*para*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазаціклопента[сd]азулен з відповідним арилізо-(тіо)ціанатом в сухому бензені (схема 2.3).



9a Ar = Ph, 9b Ar = 2-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 9c Ar = 3-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 9d Ar = 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 9e Ar = 3-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 9f Ar = 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 9g Ar = 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 9h Ar = 3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 9i Ar = 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 9j Ar = 3,4-di-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 10k Ar = Ph, 10l Ar = 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 10m Ar = 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Схема 2.3

Синтез 1-[2-(4-хлорофеніл)-2-оксо-етил]-3-(*пара*-толіл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо[1,2-а] азепін-1-іл бромід 5.

До розчину 3-(4-метилфенілу)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо-[1,2-а] азепіну 3 (9,04 г, 0,04 моль) у 150 мл етилацетату додають  $\alpha$ -бromo-4-метилацетофенон 4 (9,43 г, 0,04 моль). Реакційну суміш кип'яють із зворотним холодильником протягом 1 години. Після охолодження фільтрують твердий продукт 5, промивають етилацетатом, потім висушують на повітрі.

Вихід - 16,0 г (87%). Т пл. 239 - 240 ° С (з етанолу). Емпірична формула:  $C_{23}H_{24}BrClN_2O$ , % : N 6.09. Знайдено %: N 6.16.

Синтез азулену 1-(4-хлорофеніл)-4-(*para*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазацикло-пента-[cd] 6

До суспензії 1-[2-(4-хлорфеніл)-2-оксоетил]-3-(*para*-толіл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо [1,2-а] азепін-1-бромід 5 (4,60 г, 0,01 моль) в 50 мл води додають 5% NaOH в 20 мл.

Реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 3 годин. Після охолодження фільтрують твердий продукт 6, промивають водою, потім висушують на повітрі і перекристалізують з бензену.

Вихід - 1,73 г (48%). Т пл. 216 - 218 ° С. Емпірична формула:  $C_{23}H_{21}ClN_2$ , %: N 7.76. Знайдено, %: N 7.62.

Загальна процедура синтезу ариламідів (4-хлорофеніл)-4-(*para*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а, 4а-діазациклопента [cd] азулен-2-карбонової кислоти 9а - j.

Суміш 1-(4-хлорофеніл)-4-(*para*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазацикло-пента [cd] азулену 6 (0,005 моль) та відповідного арилізоціанату 7а кип'ятять із зворотним холодильником - j (0,005 моль) в 50 мл сухого бензену протягом 2 годин. Після охолодження фільтрують тверді продукти 9а-j, промивають бенzenом, потім сушать на повітрі і перекристалізують з бензену або пропанолу-2.

1-(4-Хлорофеніл)-4-(*para*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазациклопента [cd] азулен-2-карбонової кислоти феніламід 9а.

Вихід - 1,90 г (79%). Т пл. 212 – 213<sup>0</sup>С (з бензену).

Емпірична формула:  $C_{30}H_{26}ClN_3O$ , %: Cl 7.40, N8.75. Знайдено %: Cl 7.56, N 8.53.

Спектр НМР(300 MHz, DMSO -d<sub>6</sub>), δ, ppm: 1.88–2.01 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.03–2.11 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.42 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.39–2.70 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3.80–4.08 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 6.97 (1H, s, NH), 6.89–7.24 (5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.31 (2H, d, J = 8.3 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.43 (2H, d, J = 8.3 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.47 (2H, d, J = 8.8 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.56 (2H, d, J = 8.8

Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.84 (1H, s, 3-CH).

**1-(4-Хлорофеніл)-4-(пара-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазациклопента[сd]азулен-2-карбонова кислота (2-метоксифеніл) амід 9b.**

Вихід - 1,76 г (69%). Т пл. 230 - 231<sup>0</sup>С (від бензена).

Емпірична формула: C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, %: Cl 6.96, N 8.24. Знайдено, %: Cl 6.81, N 8.39.

Спектр НМР (300 МНz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ, ppm: 1.87–1.98 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.03–2.15 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.43 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.35–2.64 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3.50 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.85–4.05 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 7.45 (1H, s, NH), 6.75–8.43 (4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.31 (2H, d, J = 8.3 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.56 (2H, d, J = 8.3 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.48 (2H, d, J = 8.8 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.56 (2H, d, J = 8.8 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.91 (1H, s, 3-CH).

**(4-Хлорофеніл)-4-(пара-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазациклопента [сd]азулен-2-карбонова кислота (3-метоксифеніл) амід 9с.**

Вихід - 1,86 г (73%). Т пл. 203 – 204 °С (з бензену)

Емпірична формула: C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, %: Cl 6.96, N 8.24. Знайдено, %: Cl 7.08, N 8.41.

Спектр НМР (300 МНz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 1.89–1.99 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.04–2.14 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.43 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.40–2.70 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3.72 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.82–4.12 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 6.43–7.06 (4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.01 (1H, s, NH), 7.31 (2H, d, J = 7.8 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.45 (2H, d, J = 7.8 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.48 (2H, d, J = 8.3 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.59 (2H, d, J = 8.3 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.86 (1H, s, 3-CH).

**1-(4-Хлорофеніл)-4-(пара-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазациклопента [сd]азулен-2-карбонова кислота (4-метоксифеніл) амід 9d.**

Вихід - 1,94 г (76%). Т пл. 202 - 204<sup>0</sup>С (з бензену)

Емпірична формула: C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, %: Cl 6.96, N 8.24. Знайдено, %: Cl 6.85, N 8.33.

Спектр НМР (300 МНz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ, ppm: 1.85–1.95 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.02–2.13 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.43 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.41–2.74 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3.71 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.81–4.18 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 6.97 (1H, s, NH), 6.74 (2H, d, J = 9.3 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.06 (2H, d, J = 9.3 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.30 (2H, d, J = 8.3 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.44 (2H, d, J = 8.3 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>),



7.48 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz,  $C_6H_4$ ), 7.56 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz,  $C_6H_4$ ), 7.84 (1H, s, 3-CH).

1-(4-Хлорофеніл)-4-(*para*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а, 4а-діазациклопента [сd]азулен-2-карбонової кислоти (3-метилфеніл) амід 9е.

Вихід - 1,70 г (69%). Т пл. 218 - 219<sup>0</sup> С (з бензену)

Емпірична формула:  $C_{31}H_{28}ClN_3O_2$ , %: Cl 7.19, N 8.50.Знайдено, %: Cl 7.28, N 8.64.

Спектр НМР (300 МНз, DMSO-d6),  $\delta$ , ppm: 1.88–1.97 (2H, m,  $CH_2$ ), 2.02–2.13 (2H, m,  $CH_2$ ), 2.26 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.43 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.42–2.72 (2H, m,  $CH_2$ ), 3.81–4.12 (2H, m,  $CH_2$ ), 6.71–7.05 (4H, m,  $C_6H_4$ ), 6.97 (1H, s, NH), 7.31 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz,  $C_6H_4$ ), 7.45 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz,  $C_6H_4$ ), 7.48 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz,  $C_6H_4$ ), 7.58 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz,  $C_6H_4$ ), 7.85 (1H, s, 3-CH).

1-(4-Хлорфеніл)-4-(*para*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазациклопента [сd]азулен-2-карбонової кислоти (4-метилфеніл) амід 9f.

Вихід - 1,65 г (67%). Т пл. 221 - 223<sup>0</sup>С (з бензену).

Емпірична формула:  $C_{31}H_{28}ClN_3O_2$ , %: Cl 7.19, N 8.50.Знайдено, %: Cl 7.28, N 8.64.

Спектр НМР (300 МНз, DMSO-d6),  $\delta$ , ppm: 1.87–1.98 (2H, m,  $CH_2$ ), 2.01–2.12 (2H, m,  $CH_2$ ), 2.25 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.42 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.39–2.68 (2H, m,  $CH_2$ ), 3.80–4.10 (2H, m,  $CH_2$ ), 6.97 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz,  $C_6H_4$ ), 7.01 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz,  $C_6H_4$ ), 6.98 (1H, s, NH), 7.30 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz,  $C_6H_4$ ), 7.44 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz,  $C_6H_4$ ), 7.47 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz,  $C_6H_4$ ), 7.56 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz,  $C_6H_4$ ), 7.85 (1H, s, 3-CH).

1-(4-Хлорофеніл)-4-(*para*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а, 4а-діазациклопента [сd]азулен-2-карбонової кислоти (2-хлорфеніл) амід 9g.

Вихід - 1,88 г (73%).Т пл. 202 - 203<sup>0</sup>С (з пропанолу-2).

Емпірична формула:  $C_{30}H_{25}Cl_2N_3O$ , %: Cl 13.80, N 8.16. Знайдено, %: Cl 13.50, N 8.24.

Спектр НМР (300 МНз, DMSO-d6),  $\delta$ , ppm: 1.85–1.95 (2H, m,  $CH_2$ ), 2.03–2.13 (2H, m,  $CH_2$ ), 2.43 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.35–2.63 (2H, m,  $CH_2$ ), 3.82–4.12 (2H, m,  $CH_2$ ), 6.87–8.51 (4H, m,  $C_6H_4$ ), 7.39 (1H, s, NH), 7.31 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz,  $C_6H_4$ ),

7.45 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz,  $C_6H_4$ ), 7.46 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz,  $C_6H_4$ ), 7.53 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz,  $C_6H_4$ ), 7.90 (1H, s, 3-CH).

1-(4-Хлорфеніл)-4-(*para*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазациклопента [cd] азулен-2-карбонової кислоти (3-хлорофеніл) амід 9h.

Вихід - 1,98 г (77%). Т пл. 205 - 206<sup>0</sup>С (з пропанолу-2).

Емпірична формула:  $C_{30}H_{25}Cl_2N_3O$ , %: Cl 13.80, N 8.16. Знайдено, %: Cl 13.50, N 8.24.

Спектр НМР (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , ppm: 1.82–1.98 (2H, m,  $CH_2$ ), 2.01–2.13 (2H, m,  $CH_2$ ), 2.39 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.37–2.67 (2H, m,  $CH_2$ ), 3.78–4.08 (2H, m,  $CH_2$ ), 7.47 (1H, s, NH), 6.86–7.60 (12H, m,  $3 \times C_6H_4$ ), 7.82 (1H, s, 3-CH).

(4-Хлорфеніл)-4-(*para*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а, 4а-діазациклопента [cd] азулен-2-карбонової кислоти (4-хлорфеніл) амід 9i.

Вихід - 2,08 г (81%). Т пл. 245 - 246<sup>0</sup>С (від пропанолу-2).

Емпірична формула:  $C_{30}H_{25}Cl_2N_3O$ , %: Cl 13.80, N 8.16. Знайдено, %: Cl 13.50, N 8.24.

Спектр НМР (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , ppm: 1.85–1.95 (2H, m,  $CH_2$ ), 2.03–2.15 (2H, m,  $CH_2$ ), 2.41 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.35–2.65 (2H, m,  $CH_2$ ), 3.80–4.10 (2H, m,  $CH_2$ ), 7.37 (1H, s, NH), 7.32 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz,  $C_6H_4$ ), 7.46 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz,  $C_6H_4$ ), 7.45 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz,  $C_6H_4$ ), 7.53 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz,  $C_6H_4$ ), 7.51 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz,  $C_6H_4$ ), 7.61 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz,  $C_6H_4$ ), 7.89 (1H, s, 3-CH).

1-(4-Хлорофеніл)-4-(*para*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазациклопента [cd]азулен-2-карбонової кислоти (3,4-дихлорфеніл) амід 9j.

Вихід - 2,08 г (87%). Т пл. 250 - 251<sup>0</sup>С (від пропанолу-2).

Емпірична формула:  $C_{30}H_{25}Cl_2N_3O$ , %: Cl 13.8, N 8.16. Знайдено, %: Cl 13.5, N 8.24.

Спектр НМР (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , ppm: 1.81–1.93 (2H, m,  $CH_2$ ), 1.98–2.12 (2H, m,  $CH_2$ ), 2.39 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.36–2.64 (2H, m,  $CH_2$ ), 3.78–4.06 (2H, m,  $CH_2$ ), 7.48 (1H, s, NH), 7.34 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz,  $C_6H_4$ ), 7.56 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz,  $C_6H_4$ ), 6.97–7.79 (7H, m,  $C_6H_4 + C_6H_3$ ), 7.81 (1H, s, 3-CH).

Загальна процедура синтезу 1-(4-хлорофеніл)-4-(*para*-толіл)-5,6,7,8-

тетрагідро-2а,4а-діазаціклопента[сd] азулен-2-карботіонова кислота ариламіді 10 к-м.

Збивають суміш 1-(4-хлорофеніл)-4-(*para*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазаціклопента[сd]азулен 6 (0,005 моль) та відповідний арилізотіоціанат 8 к - м (0,005 моль) в 50 мл сухого бензену протягом 2 годин. Після охолодження фільтрують тверді осаді 10 к-м, промивають бенzenом, потім сушать на повітрі і перекристалізують з бензену або пропанолу-2.

1-(4-Хлорфеніл)-4-(*para*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а, 4а-діазаціклопента [сd]азулен-2-карботіонова кислота феніламід 10к.

Вихід - 2,03 г (82%). Т пл. 196 – 197 °С

Емпірична формула:  $C_{30}H_{26}ClN_3O$ , %: N 8.47. Знайдено, %: N 8.65.

Спектр НМР (500 МНz, DMSO-d6),  $\delta$ , ppm: 1.80–1.92 (2H, m,  $CH_2$ ), 1.98–2.06 (2H, m,  $CH_2$ ), 2.24 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.44–2.66 (2H, m,  $CH_2$ ), 3.94–4.14 (2H, m,  $CH_2$ ), 7.22–7.91 (13H, m,  $C_6H_4 + C_6H_4 + C_6H_5$ ), 8.58 (1H, s, 3-CH), 8.99 (1H, s, NH).

1-(4-Хлорофеніл)-4-(*para*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазаціклопента [сd] азулен-2-карботіонова кислота (4-метилфеніл) амід 10l.

Вихід - 1,96 г (77%). М. п. 219 - 220°C (з бензену).

Емпірична формула:  $C_{31}H_{28}ClN_3S$ , %: N 8.24. Знайдено, %: N 8.06.

Спектр НМР (500 МНz, DMSO-d6),  $\delta$ , ppm: 1.82–1.94 (2H, m,  $CH_2$ ), 2.01–2.11 (2H, m,  $CH_2$ ), 2.21 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.43 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.36–2.64 (2H, m,  $CH_2$ ), 3.81–4.17 (2H, m,  $CH_2$ ), 6.97 (1H, s, NH), 6.96 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz,  $C_6H_4$ ), 7.11 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz,  $C_6H_4$ ), 7.32 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz,  $C_6H_4$ ), 7.44 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz,  $C_6H_4$ ), 7.36 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz,  $C_6H_4$ ), 7.48 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz,  $C_6H_4$ ), 8.52 (1H, s, 3-CH), 8.75 (1H, s, NH).

1-(4-Хлорфеніл)-4-(*para*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазаціклопента [сd]азулен-2-карботіонова кислота (4-хлорфеніл) амід 10m.

Вихід - 2,12 г (80%). М. п. 216 - 217°C (з пропанолу-2).

Емпірична формула:  $C_{31}H_{25}Cl_2N_3S$ , %: N 7.92. Знайдено, %: N 8.08.

Спектр НМР (500 МНz, DMSO-d6),  $\delta$ , ppm: 1.88–1.96 (2H, m,  $CH_2$ ), 2.01–2.13 (2H, m,  $CH_2$ ), 2.19 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.38–2.68 (2H, m,  $CH_2$ ), 3.84–3.14 (2H, m,

CH<sub>2</sub>), 7.21 (4H, s, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.29 (2H, d, J = 7.9 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.41 (2H, d, J = 7.9 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.36 (2H, d, J = 8.1 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.51 (2H, d, J = 8.1 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.36 (2H, d, J = 8.4 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.48 (2H, d, J = 8.4 Hz, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.57 (1H, s, 3-CH), 9.11 (1H, s, NH).

В заключення експериментальної частини були розроблені методики синтезу перспективних речовин і за ними було синтезовано ряд похідних заміщених амідів 1-(4<sup>2</sup>-хлорфеніл)-4-(*para*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазациклопента-[cd]азулен-2-карбонової кислоти, та доведено їх структуру ЯМР-спектроскопією.

## РОЗДІЛ ІІІ

### БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 3.1 Протівірусна дія заміщених амідів 1-(4<sup>2</sup>-хлорфеніл)-4(*para*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазациклопента[сd]азулен-2-карбонової кислоти

Протівірусна активність сполуки 9d проти вірусу грипу H1N1 Каліфорнія / 07/2009 була вивчена в Південному науково-дослідному інституті (НДІ, Бірмінгем, Алабама). Отримані результати наведені в таблиці нижче в таблиці 3.1. Ефективність сполук визначається за допомогою значення EC<sub>50</sub>, IC<sub>50</sub> та SI, Дослідження проводилось в експериментах *in vitro*. Ці методи дали повну картину впливу сполук на H1N1 Каліфорнія / 07/2009.

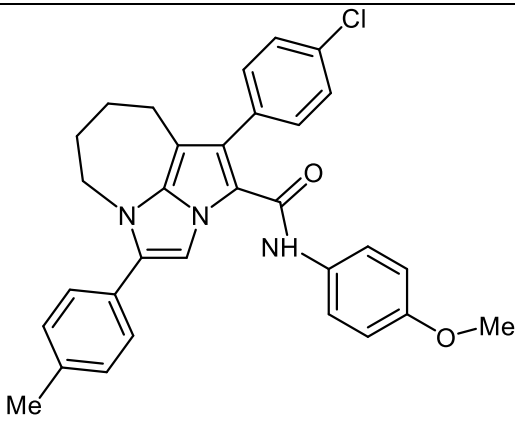
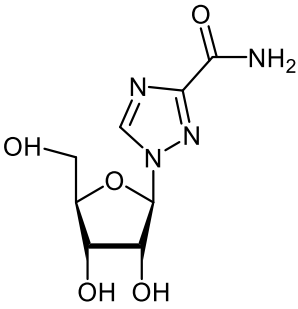
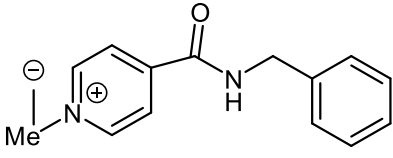
З'єднання розчинили в диметилсульфоксиді, в середньому діапазон концентрацій 0,1–100 мкг/мл.

Протівірусну дію 1-(4-хлорофенілу)-4(*para*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазациклопента[сd]азулен-2-карбонової кислоти (4-метоксифеніл) амід 9d порівнювали з використанням вже доказово підтверджених активних сполук Амізону та Рибавіріну для лікування інфекцій, спричинених респіраторно-синцитіальним вірусом, а також вірусом гепатиту С [76].

Проте серед негативних ефектів Рибавіріну є анемія, тяжкість захворювання залежить від дози. Даний негативний ефект особливо шкодить людям які мають захворювання нирок та серцево-судинної системи [77]. Тому особливо важливим є пошук нових протівірусних засобів

Отримані результати (див. табл. 3.1) свідчать про те, що протівірусна активність 1-(4-хлорофеніл)-4(*para*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазациклопента[сd]азулен-2-карбонової кислоти (4-метоксифеніл) амід 9d спостерігається при дозі в 2,56 разів меншої, ніж для речовини Рибавіріну, і в 13,8 разів меншої дози, ніж для препарату Амізон.

Таблиця 3.1

Назва	Структурна формула	Тип вірусу	EC <sub>50</sub> , мкг/мл	IC <sub>50</sub> , мкг/мл	SI
9d		A/H1N1	3.4	>100	>29
Рибавірин		A/H1N1	8.7	>320	>37
Амізон		A/H1N1	47	>100	>2.1

Примітки:

EC<sub>50</sub> – це ефективна концентрація, яка визначається кривою дози/ефекту, і являє собою концентрацію сполуки, в якій ефект спостерігається у 50% населення через визначений проміжок часу, мкг/мл;

IC<sub>50</sub> – це концентрація, при якій інгібування клітин сполукою становить 50%, мкг/мл;

SI – це індекс селективності, що є показником ефективності сполуки, виражений у співвідношенні IC<sub>50</sub> до EC<sub>50</sub>.

Індекс селективності досліджуваної сполуки виявився більше 29 і IC<sub>50</sub>>100 мкг/мл. У той же час, індекс селективності Рибавірину становить понад 37, а IC<sub>50</sub>>320 мкг/мл. Слід зазначити наступне, якщо IC<sub>50</sub> для тих двох сполук були однаковими, тоді SI для аміду 9d був би втричі вищим і дорівнював би SI>92.8.

Таким чином, дослідження показало високий рівень протівірусної

активності сполуки 9d проти грипу A/H1N1 Каліфорнія / 07/2009, тому пошук нових протівірусних засобів серед цього класу сполук має не лише науковий, а й практичний інтерес.

## ВИСНОВКИ

- 1) Здійснено огляд наукової літератури стосовно вірусу грипу H1N1 та препаратів, що використовуються при його лікуванні;
- 2) Розроблено методики синтезу та отримані нові амід 1-(4<sup>2</sup>-хлорфеніл)-4-(*пара*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазациклопен-та[сd]азулен-2-карбонової кислоти;
- 3) Досліджена фармакологічна активність щодо грипу А/H1N1 Каліфорнія / 07/2009 4-метоксифеніламіду 1-(4-хлорофеніл)-4-(*пара*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазациклопента[сd]азулен-2-карбонової кислоти.
- 4) Встановлено, що 4-метоксифеніламід 1-(4-хлорофеніл)-4-(*пара*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазациклопента [сd]азулен-2-карбонової кислоти за індексом селективності перевищує відомий противірусний засіб Рибавірин.
- 5) Матеріали дипломної роботи викладені в статті фахового видання («Журнал органічної та фармацевтичної хімії»), та в матеріалах IV Міжнародної науково-практичної конференції («Медичні препарати для людини. Сучасні питання фармакотерапії та призначення ліків»).
- 6) Результати досліджень можуть бути використані для проведення факультативних занять з хімії в закладах середньої освіти.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Нормативно-директивні документи МОЗ України. Як відрізнити грип від ГРВІ. URL: <https://moz.gov.ua/article/health/jak-vidrizniti-grip-vid-grvi> (дата звернення: 06.04.2020 ).
2. Вірус грипу: як вчені передбачають епідемії для створення вакцин. URL:<https://www.bbc.com/ukrainian/blogs-47019031> (дата звернення: 05.04.2020).
3. М.А. Андрейчин, Н.А. Ничик, Н.Г. Завіднюк, Я.І. Йосик. Проблема пандемічного грипу А/Н1N1 : журнал Інфекційні хвороби : 2019.
4. Кононова А.А., Чересиз С.В., Чечушков А.В. Сравнительное исследование фузогенной активности гемагглютинов Н1 и Н5 субтипов вируса гриппа : Бюллетень экспериментальной биологии и медицины : 2017.
5. Нейраминидаза антигенные свойства. URL: <https://chem21.info/info/327531/> (дата звернення: 25.03.2020).
6. С. М.Шамрай, Д.В. Леонтьев. Вірусологія: підручник : Харківський національний педагогічний університет імені Г.С. Сковороди : ХНПУ, 2019. 244с.
7. Wei Liu, Liping Peng, Hongmei Liu, and Shucheng Hua. Pulmonary Function and Clinical Manifestations of Patients Infected with Mild Influenza A Virus Subtype H1N1: A One-Year Follow-Up : j. Plos : 2015.
8. The Influenza Pandemic of 1918. URL: <https://virus.stanford.edu/uda/> (дата звернення: 25.03.2020).
9. The fight against flu viruses – archive, 1976. URL: <https://www.theguardian.com/world/2020/mar/27/the-fight-against-flu-viruses-archive-1976> (дата звернення:25.03.2020 ).
10. Guillain-Barré Syndrome. URL: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/guillain-barre-syndrome.html> (дата звернення: 26.03.2020 ).

11. 2009 swine flu pandemic originated in Mexico, researchers discover. URL: <https://www.sciencedaily.com/releases/2016/06/160627160935.htm> (дата звернення: 27.03.2020 ).
12. Ignacio Mena, Martha I Nelson, Francisco Quezada-Monroy, Jayeeta Dutta, Refugio Cortes-Fernández, J Horacio Lara-Puente, Felipa Castro-Peralta, Luis F Cunha. Origins of the 2009 H1N1 influenza pandemic in swine in Mexico : j. eLife : 2016.
13. Continual Reintroduction of Human Pandemic H1N1 Influenza A Viruses into Swine in the United States, 2009 to 2014 / Martha I. Nelson, Jered Stratton, Mary Lea Killian, Alicia Janas-Martindale, Amy L. Vincent // Journal of virology – 2015
14. 2009 H1N1 Pandemic (H1N1pdm09 virus). URL: <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/2009-h1n1-pandemic.html> (дата звернення: 30.03.2020).
15. H1N1 United States Fast Facts. URL: <https://edition.cnn.com/2013/08/23/health/h1n1-u-s-fast-facts/index.html> (дата звернення: 25.04.2020).
16. Т. Л. Грідіна. Лікування грипу – завжди актуальне питання : Одеський медичний журнал : 2015
17. Загальна вірусологія. Морфологія і ультраструктура вірусів. Культивування вірусів. URL: [https://www.umsa.edu.ua/storage/kf\\_microb\\_mz/files/hHwU0hZWNACucPqDBbpJwClCba4laCNUBb3tPE8K.pdf](https://www.umsa.edu.ua/storage/kf_microb_mz/files/hHwU0hZWNACucPqDBbpJwClCba4laCNUBb3tPE8K.pdf) (дата звернення: 25. 04. 2020 ).
18. Крапельні інфекції. URL: <http://hokib.com.ua/page/krapelni-infektsii> (дата звернення: 25.04. 2020).
19. Карпова Людмила Серафимовна, Волик К.М., Столяров К.А., Поповцева Н.М., Столярова Т.П. Особенности эпидемического процесса при гриппе А(Н1N1) PDM 09 и А(Н3N2) в России с 2009 по 2017 г. : журнал Вопросы вирусологии : 2018.
20. В.П. Поліщук, І.Г. Будзанівська, Т.П. Шевченко, О.М. Андрійчук, Т.А.

- Компанець, О.А. Кондратюк, Г.В. Коротєєва, О.В. Молчанець, А.В. Харіна, О.В. Шевченко Вірусологія. Навчальний посібник для лабораторних занять. : ЦП «Компринт»: 2017. 242 с.
21. Молекулярні механізми грипу. URL: <https://www.slideshare.net/infectolog/ss-123137510> (дата звернення: 26.02.2020).
22. Shengjie Lai Global epidemiology of avian influenza A H5N1 virus infection in humans, 1997–2015: a systematic review of individual case data : The Lancet Infectious Diseases : 2016.
23. Грип: клініка, діагностика та інтенсивна терапія. URL: <https://urgent.com.ua/ua-issue-article-559> <http://www.mif-ua.com/archive/article/48844> (дата звернення: 26.02.2020).
24. О. В. Конакова, О. В. Усачова, Є. А. Сіліна, Т. М. Пахольчук, О. А. Дралова, І. Б. Іванова Порівняльний аналіз клініко-епідеміологічних характеристик грипу А (H1N1) сезонів 2009 та 2016 років у дітей Запорізької області : журнал Современная педиатрия : 2017. № 2. с. 47-51.
25. Katelyn M. Gostic<sup>1</sup>, Monique Ambrose, Michael Worobey, James O. Lloyd-Smith Potent protection against H5N1 and H7N9 influenza via childhood hemagglutinin imprinting : j. Science : 2016
26. Pandemics Depress the Economy, Public Health Interventions Do Not: Evidence from the 1918 Flu. URL: [https://papers.ssrn.com/sol3/Papers.cfm?abstract\\_id=3561560](https://papers.ssrn.com/sol3/Papers.cfm?abstract_id=3561560) (дата звернення: 06.03.2020).
27. В. П. Малий Противірусна терапія хворих на грип типу А : журнал Сімейна медицина. : 2017. № 1. с. 46-51.
28. Профілактика й лікування грипу URL: <https://uozkmr.gov.ua/aktualno/oberezhno-grip/580-proflaktika-y-lkuvannya-gripu-rekomendacyi-lkaryu.html> (дата звернення: 06.03.2020).
29. Пам'ятка щодо грипу А (H1N1) URL: [http://www.iir.edu.ua/ru/press\\_center/announcements/pamyatka-shchodo-gripu-a-h1n1/](http://www.iir.edu.ua/ru/press_center/announcements/pamyatka-shchodo-gripu-a-h1n1/) (дата звернення: 06.03.2020).

30. А.М. Сердюк, Ю.М. Скалецький Біологічна безпека України: реалії та проблеми : журнал Україна. Здоров'я нації. : 2016. № 4/1.
31. Мокія-Сербіна, С.О. и Василенко, Н.В. и Литвинова, Т.В. и Шелевицька, В.А. Клінічні рекомендації з діагностики, лікування та профілактики ГРВІ у дітей раннього віку : Кривий Ріг, Україна: 2015.
32. О.А. Голубовська, А.В. Шкурба, А.М. Печінка Гострі респіраторні захворювання та грип: особливості сучасного перебігу, лікування та профілактика : журнал Україна. Здоров'я нації. : 2012. № 1 с. 120-140.
33. Чудутова Д. Вакцинація за віком, стан колективного імунітету та антивакцинальні кампанії: сучасна ситуація в Україні : Укр. медичний часопис. : 2010. №5. с. 33-36.
34. Кушнір О.В., Єфтенєва Р.І., Лявинець О.С., Гаврилюк О.І., Дейнека С.Є., Вовк М.В. Синтез амідів 4-арил-6-метил-2-тіоксо-1,2,3,4,тетрагідропіримідин-5-карбонових кислот та їх антимікробна активність. : Науковий вісник Чернівецького університету. Хімія: Чернівці, 2011. Випуск 581.
35. Ткачова, О. В. Сілаєв, А. О. Шептак. Аналіз споживання протівірусних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України, які використовуються для фармакотерапії хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції : Український біофармацевтичний журнал. Архів статей 2008-2019 : 2018.
36. Беш Л.В. Оцінка ефективності препаратів інтерферону в лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей, які часто хворіють. : журнал «ЗДОРОВЬЕ РЕБЕНКА» : 2015. № 2 .
37. Тилорон как средство выбора для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций URL: <https://www.kovostok.ru/load/zhurnal-lechashhij-vrach-2013-10.pdf#page=45> (дата звернення: 03.05.2020.).
38. A.V. Budnevsky, A.D. Shurupova, A.Ya. Kravchenko, R.E. Tokmachev Clinical efficacy of acute respiratory viral infections prevention in patients with chronic

- heart failure : Терапевтический архив : 2019. № 3.
39. О. И. Киселев, В. В. Малеев, Э. Г. Деева Клиническая эффективность препарата Арбидол (умифеновир) в терапии гриппа у взрослых: промежуточные результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования АРБИТР : Терапевтический архив (архив до 2018 г.). : 2015. №87. 88-96.
40. Открытое сравнительное исследование безопасности и эффективности препаратов «Цитовир-3» и «Арбидол» при профилактике детей в период сезонного подъема заболеваемости респираторными вирусными инфекциями / В. С. Смирнов, С. А. Савельев, С. В. Петленко, Г. Редлих, М. К. Ерофеева, А. В. Лёвина, Н. И. Завьялова // Инфекция и иммунитет Том 9, № 2 - 2019
41. Торбеева К.С., Дианова Д.Г. Возможность использования противовирусных препаратов при фармакотерапии гриппа : журнал Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук : 2016.
42. Савина Е.А Маркетинговое исследование рынка противовирусных лекарственных препаратов : Бюллетень медицинских интернет-конференций. : 2015.
43. Суворов А.О., Перлович Г.А. Фармацевтические соли умифеновира: кристаллическая структура и физико-химические свойства : Программа и тезисы VIII Национальной кристаллохимической конференции : 2016.
44. Немченко А.С, Сімонян Л.С, Немченко О.А. Маркетинговий аналіз ринку противірусних ліків від грипу. : Електронний архів Національного фармацевтичного університета : 2015.
45. Державний реєстр лікарських засобів України. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. URL: <http://www.drlz.kiev.ua> (дата звернення: 06.04.2020).
46. Гейдаров Р. Н., Фесенко Е. Е. Определение генетических детерминант устойчивости вируса гриппа А к адамантанам и ингибиторам нейроминидазы на биологическом микрочипе : Доклады академии наук : 2015.

47. Гараев Т.М., Одноров А.И., Кириллова Е.С, Бурцева Е.И Производные адамантана, способные ингибировать репродукцию резистентного к римантадину штамма вируса гриппа А(Н1N1) pdm09 (Influenza A virus, Alphainfluenzavirus, Orthomyxoviridae) : журнал Вопросы вирусологии: 2020.
48. Волощук Л. В., Головачева Е.Г., Го А.А., Мушкатина А.Л., Заришнюк П.В. Клинико-лабораторная оценка эффективности применения озельтамивира для лечения гриппа у госпитализированных пациентов : журнал Инфекция и иммунитет : 2015.
49. Скарнович М. А., Скарнович М.О. Изучение биологических свойств и чувствительности к противовирусным препаратам штаммов вируса гриппа А(Н3N2), А(Н1N1), А(Н5N1) И А(Н7N9) in vitro : Материалы Седьмой Всероссийской научно-практической конференции. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины». : 2015.
50. В. П. Малий Противовирусна терапия больных грипом типа А : журнал Семейная медицина : 2017.
51. Попов Александр Фёдорович, Симакова Анна Ивановна, Дмитренко Ксения Александровна, Щелканов Михаил Юрьевич Повышение противогриппозной эффективности осельтамивира и умифеновира путём сочетанного применения с кагоцелом : журнал Антибиотики и химиотерапия – 2017.
52. Учайкин В.Ф., Кладова О.В., Харламова Ф.С., Вальтц Н.Л., Компаниец Ю.В. Международный и российский опыт лечения гриппа у детей : 2018.
53. Романова Е.Н., Говорин А.В., Серебрякова О.М., Филев А.П., Перевалова Е.Б. Анализ противовирусной и антибактериальной терапии пациентов с пневмониями на фоне гриппа : Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия : 2012.
54. Абдулазизова Шахзода Особенности применения противовирусных препаратов при Н1N1 – ассоциированной пневмонии : Сборник статей XIV Международной научной медицинской конференции. : 2017.

55. Нормативно-директивні документи МОЗ України Реленцана™ URL: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=5697> (дата звернення: 25.04.2020).
56. Занамивир URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%97%D0%B0%D0%BD%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%B2%D0%B8%D1%80> (дата звернення: 25.04.2020).
57. Морозов В.Г., Фролов А.В. Эффективность и безопасность противовирусной терапии паритапревир/ритонавир + омбитасвир ++ дасабувир + рибавирин у больных циррозом печени в исходе хронического гепатита С : журнал Инфекционные болезни : 2016.
58. Н. П. Блохина, Е. А. Нурмухаметова, М. Г. Русанова, И. В. Гагарина, Е. С. Марьямова, Н. А. Кузнецова, Т. В. Марьяновская, Т. В. Лопатина, О. В. Кузина, И. Н. Алексеева, Е. Н. Шуренкова, А. В. Девяткин, Ю. Н. Линькова, М. А. Морозова Эффективность и безопасность применения цепэгинтерферона альфа 2b в составе двойной (цепэгинтерферон альфа 2b и рибавирин) и тройной (симепревир, цепэгинтерферон альфа 2b и рибавирин) схемы противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С. Опыт реальной клинической практики : журнал Инфектология : 2016.
59. Трихліб В. І. Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики : журнал Актуальна інфектологія : 2019.
60. А. И. Одноров, Т. В. Гребенникова, Т. В. Плетенева Специфическая терапия гриппа: современное состояние и перспективы (обзор) : Разработка и регистрация лекарственных средств : 2020.
61. Paul G. Місце балоксавіру в лікуванні грипу : журнал Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. : 2019. № 1. с. 10-11.
62. Imai, M., Yamashita, M., Sakai-Tagawa, Y. et al. Influenza A variants with reduced susceptibility to baloxavir isolated from Japanese patients are fit and transmit through respiratory droplets.: Nat Microbiol : 2020. №5. с.27–33.
63. Andreychyn, M. A., Nychyk, N. A., Zavidniuk, N. A., & Iosyk, I. I. (). Проблема

- пандемічного грипу А/Н1N1.: Інфекційні хвороби : 2019. 45-57.
64. М.Є. Даниленко, В.В. Россіхін, О.М. Огурцов Удосконалення біотехнології виробництва вакцини проти вірусів грипозної групи : XII Міжнародна науково-практична конференція магістрантів та аспірантів: 2018.
65. Васильченко Олександр Володимирович Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук Нові антибактеріальні та противірусні сполуки серед ариламідів трициклічних карбонових кислот. Київ. 2015
66. Matysiak J. Biological and Pharmacological Activities of 1,3,4-Thiadiazole BasedCompounds : Mini Reviews in Medicinal Chemistry : 2015. № 15. p. 762–775.
67. І. В. Драпак Синтез, дослідження діуретичної активності та QSAR-аналіз N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщених амідів кислот алканкарбонового ряду. : Фармацевтичний журнал. : 2019. № 2.
68. Наказ про затвердження нормативно-правових актів з питань організації та проведення санітарно-протиепідемічних заходів, спрямованих на запобігання виникненню і поширенню грипу та гострих респіраторних інфекцій. : Міністерство юстиції України : 21.01.2016 р. № 115/28245.
69. Держсанепідслужба: епідемічна ситуація із захворюваності на грип та ГРВІ в Україні.: 2015. URL: [http://www.kmu.gov.ua/control/uk/publish/article?art\\_id=248572512&cat\\_id=244277212](http://www.kmu.gov.ua/control/uk/publish/article?art_id=248572512&cat_id=244277212) (дата звернення:05.04.2020).
70. Ткачова, О. В. Аналіз споживання противірусних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України, які використовуються для фармакотерапії хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції : Український біофармацевтичний журнал.: 2018. № 1. с. 35-40.
71. Марушко Ю.В., Сабадаш Є.Є. Клініко-експериментальна характеристика амізону й досвід його застосування в клінічній практиці. : журнал Здоровье ребёнка : 2015. № 6. с. 51-56.
72. А. Ф. Фролов, О. А. Голубовська, С. О. Крамарьов, А. П. Міроненко, В. М. Маргітич Друге народження препарату Амізон®: результати міжнародних



- наукових досліджень підтверджують протівірусну дію. : Український медичний часопис. : 2018. № 4. с. 70-73.
73. В.Д, Москалюк, А.С. Сидорчук Діагностика та лікування грипу: сучасні клініко-патогенетичні аспекти : Інфекційні хвороби.: 2016. № 2. с. 5-14.
74. Нормативно-директивні документи МОЗ України, Амізон. URL: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=20298> (дата звернення:05.04.2020).
75. А.О. Гаврилюк, Н.В. В'ячеславівна, О.М. Ліщишина Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Цироз печінки та його ускладнення : 2016.
76. С. А. Демченко, Ю. А. Федченкова, В. В. Суховєєв, О. С. Багреєва, А. М. Демченко. Синтез та протівірусна активність похідних 1-(4-хлорофеніл)-4-(пара-толіл)-5,6,7,8тетрагідро-2а,4а-діазациклопента[сd]азулен-2-карбонової кислоти : Журнал органічної та фармацевтичної хімії.: 2019. Т. 17, вип. 4.
77. Рибавірін-астрафарм URL: <https://compendium.com.ua/dec/273565/> (дата звернення: 05.04.2020)