

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 властивості 1,3-діарил-6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-імідазо[1,2-*a*]азепінієвих солей

студентки Сірик Валерії Ігорівни

Науковий керівник д. фарм.н., професор Демченко А. М.

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

Допущено до захисту
Завідувач кафедри

д.хім.н., професор Суховєєв В.В.

АНОТАЦІЯ

Дипломної роботи

На здобуття академічного ступеня бакалавра

Тема: «Синтез та властивості 1,3-діарил-6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-імідазо[1,2-а]
азепінієвих солей»

Автор – Сірик Валерія Ігорівна, студентка IV курсу

Науковий керівник – д. фарм.н., професор Демченко А. М.

Захищена «.....»2021 року

Короткий зміст роботи

Кваліфікаційна (бакалаврська) робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків та списку використаної літератури. У вступі обґрунтовано актуальність та практичну цінність обраної теми, поставлено мету і завдання дослідження, зазначено методи та вказано предмет й об'єкт бакалаврської роботи. Об'єктом дослідження є нові 1,3-діарил-6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-імідазо[1,2-а]азепінієві солі. Предмет дослідження – противірусна дія нових 1,3-діарил-6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-імідазо[1,2-а]азепінієвих солей.

I розділ присвячений загальним відомостям про вірус; походженню вірусу; симптоматиці; речовинам, що виявляють противірусну активність; пошуку специфічних засобів лікування; вакцинації та вакцинам, які зареєстровані.

У II розділі розглянуто синтез 1,3-діарил-6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-імідазо[1,2-а]азепінієвих солей та описано методики одержання, неописаних в науковій літературі, тринадцяти сполук.

У III розділі описані дослідження активності синтезованих сполук та противірусної дії 1,3-діарил-6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-імідазо[1,2-а]азепінієвих солей.

У висновках викладено узагальнення щодо проведення дослідження. У списку використаної літератури подаються джерела, на основі яких було здійснене дослідження.

Дата _____

Підпис автора _____

ANNOTATION

of graduation work

bachelor degree acquisition

Topic: «Synthesis and properties of 1,3-diaryl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-imidazo [1,2-*a*] azepine salts»

Author – Siryk Valeriia, 4th year student

Scientific adviser – Doctor of Pharmacy, Professor Demchenko AM

Defended «.....»2021

Short content of the work

Qualification (bachelor's) work is created in the introduction, three sections, conclusions and list of references. In the introduction on the general relevance and practical value of the visual theme, the purpose and objectives of the study, these methods and the subject is the object of the bachelor's thesis. The object of the study are new 1,3-diaryl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-imidazo [1,2-*a*] azepine salts. The subject of research is the antiviral action of new 1,3-diaryl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-imidazo [1,2-*a*] azepine salts.

In the section one general information about the virus; the origin of the virus; symptoms; substances that show antiviral activity; search for special treatments; vaccinations and vaccines that are registered.

Section II considers the synthesis of 1,3-diaryl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-imidazo [1,2-*a*] azepine salts and the described methods of providing the need, not described in the scientific literature, thirteen compounds.

Section III describes studies of the activity of synthesized compounds and the antiviral activity of 1,3-diaryl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-imidazo [1,2-*a*] azepine salts.

The conclusions summarize the research. The list of used literature includes the sources from which the research was conducted.

Date _____

The authors signature _____

Зміст

Вступ.....	5
Розділ I. Загальні відомості про вірус (огляд літератури).....	8
1.1. Коронавірус. Історія виникнення. Будова.....	8
1.2. Шляхи розповсюдження вірусу.....	11
1.3. Симптоматика.....	14
1.4. Пошук специфічних засобів лікування.....	16
1.5. Нові активні речовини щодо коронавірусу.....	17
1.6. Вакцини-кандидати.....	19
1.6.1. BBIBP-CorV (Китай).....	20
1.6.2. Sputnik V COVID-19 (Росія).....	21
1.6.3. Moderna COVID-19 (США).....	22
1.6.4. EpiVacCorona(Росія).....	23
1.6.5. CoronaVac(Китай).....	24
1.6.6. BBV152(Індія).....	24
1.7. Післяковідний синдром.....	25
1.8.Заклучення. Постановка задачі.....	29
Розділ II ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	30
2.1. Синтез 1,3-діарил-6,7,8,9-тетрагідро-5 <i>H</i> -імідазо[1,2-а]азепінієвих солей...30	30
Розділ III БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	36
3.1. Протівірусна дія 1,3-діарил-6,7,8,9-тетрагідро-5 <i>H</i> -імідазо[1,2-а]азепінієвих солей. Безструктурний білок NSP13.....	36
Висновки.....	42
Список використаних джерел.....	43
Додатки.....	52

ВСТУП

Актуальність теми. В Україні кожного року реєструють багато випадків грипу та інших ГРВІ. За всі часи саме грипу приділяється більше уваги, адже як наслідок виникають епідемії та пандемії. Ураження людей вірусом супроводжується певними симптомами, які можуть призвести до ускладнень. До таких відносять: риновіруси, аденовіруси, віруси парагрипу, респіраторно-синцитіальні віруси, коронавіруси і деякі інші [1].

У новому тисячолітті суспільство зіткнулося з новою хворобою під назвою SARS-CoV-2. COVID-19 – це нове захворювання 21 століття, яке випробувало на міцність імунну систему людини. Імунні механізми були не готові для захисту на рівні всіх природжених і набутих механізмів. Лише мобілізація імунної системи, її «навчання» можуть дати бій вірусу SARS Cov-2. Імунна система людини в цій ситуації безбройна, бо вона не знає збудника, який працює в людському організмі. Враховуючи свою складну і досить досконалу організацію, імунна система приймає виклик щодо коронавірусної інфекції. Імунна система мобілізується і відповідає своїм вродженим і набутих імунітетом, намагається захистити та включити свою армію для того, щоб цей збудник був зупинений. Найперше з природженого імунітету активно задіюються 5 основних рецепторів на мембранах епітеліальних клітин, завдання яких активізувати клітини природженого імунітету, забезпечити продукцію інтерферонів та інших прозапальних чинників цитокінового характеру, щоб захистити організм від цього збудника [2].

Коронавіруси – це оболонкові РНК-віруси сімейства Coronaviridae, до числа яких відносяться і збудники респіраторних захворювань людини - коронавіруси 229E і NL63 (під Alphacoronavirus), і HKU1, OC43, SARS-related coronavirus (під Betacoronavirus). Свою назву коронавіруси отримали в 1968 р, коли зростання рівня електронно-мікроскопічної техніки дозволив розрізнити на їх негативно-контрастували фотографіях булавоподібні пепломери, що формують характерне короноподібне обрамлення [3].

На сьогодні лікування хворих на COVID-19, що спричинила безпрецедентну пандемію, залишається складним, оскільки препарати, які згубно діють на вірус, перебувають на етапі створення й апробації. У світі проводяться клінічні дослідження понад 350 лікарських засобів. Пошуку ефективних ліків сприяє ВООЗ. Число країн, які долучилися до виконання цієї програми, продовжує збільшуватися, причому клінічній апробації підлягають як нові препарати, так і вже випробувані при інших захворюваннях. У більшості випадків хвороба має легкий перебіг і минає самотійно, навіть без медикаментозного втручання. Рішення стосовно медичної допомоги в амбулаторно-поліклінічних умовах чи в стаціонарі ухвалюється після клінічної оцінки стану пацієнта та врахування домашньої безпеки [4].

Таким чином, актуальність пошуку нових речовин, що виявляють противірусну активність є перспективним напрямком синтетичних досліджень.

Об'єкт дослідження: нові 1,3-діарил-6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-імідазо[1,2-*a*]азепінієві солі.

Предмет дослідження: противірусна дія нових 1,3-діарил-6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-імідазо[1,2-*a*]азепінієвих солей.

Мета роботи: синтез 1,3-діарил-6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-імідазо[1,2-*a*]азепінієвих солей та дослідження з виявлення противірусної 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 противірусної активності синтезованих сполук та відібрати перспективні речовини;
- розглянути залежність: структура – фармакологічна активність синтезованих сполук.

Гіпотеза: 1,3-діарил-6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-імідазо[1,2-а] азепінієві солі є перспективною групою речовин з ймовірністю виявлення високої противірусної дії.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів. Проведені дослідження можуть бути включені до тем лекцій у вищих закладах освіти за спеціальностями «фармація, промислова 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 1,3-діарил-6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-імідазо[1,2-а] азепінієві солі та дослідження на противірусну активність. Спільно з керівником проаналізовано отримані результати дослідження, узгоджено структуру роботи, а також сформульовані висновки. Експериментальну частину здійснено за участі наукового керівника д.фарм. н, проф. Демченка А. М.

Апробація результатів роботи: результати, які були отримані внаслідок проведеної роботи, доповідалися та були обговорені на Міжнародній науково-практичній дистанційній конференції «Сучасні аспекти створення лікарських засобів» та на V Міжнародній науково-практичній Інтернет – конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії».

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 58 сторінках друкованого тексту та включає вступ, огляд літератури, експериментальну частину, висновки та список використаних джерел.

РОЗДІЛ І. ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ПРО ВІРУС

(огляд літератури)

1.1. Коронавірус. Історія виникнення. Будова

Коронавіруси – це сімейство великих одноланцюгових РНК-вірусів (Coronaviridae), ліпідна оболонка якого вкрита колосоподібними білками, які можуть заражати птахів та багатьох ссавців, включаючи людей, є збудниками SARS, MERS та COVID-19 [5].

Відкриття першого коронавірусу людини (HCoV) датується 1965 р. Британські дослідники Девід Тайрелл та Малкольм Байное (Солсбері, Англія) виділяють вірусний штамп під назвою B814 з респіраторних зразків школяра із застудою. Їм вдалося культивувати вірус, присутній у рідині для промивання носа, використовуючи ембріональні клітини трахеї людини як живильне середовище. Коли команда Тайрелла дослідила його під електронним мікроскопом, вони виявили, що вірус був схожий на той, який був виділений від курей з бронхітом в 1930-х роках. Експерименти показують, що збудник стійкий до антибіотиків і чутливий до етеру, що вказує на те, що це вірус (а не бактерія) і що він має ліпідну оболонку. Насправді етер є розчинником для ліпідів [6].

У тому ж році, коли Дороті Хамре, дослідниця з Чиказького університету, вивчала культуру тканин хворих студентів, вона відкрила новий тип вірусу під назвою 229E [7]. HCoV-229E найчастіше асоціюється з ураження дихальної системи із середнім періодом інкубації 6-7 днів, що проявляється як нездужання, у вигляді головного болю, нежиті, а іноді – лихоманки та кашлю [8]. Ці віруси не привернули широкої уваги фахівців, оскільки спричинені ними респіраторні захворювання є сезонними та легкими. Однак з епідеміологічної точки зору характерний шлях передачі, повітряно-крапельний, робить ці хвороби дуже небезпечними, оскільки патогени поширюються у великій кількості через високий ступінь інфекційності. У 2018 році були описані випадки важкого респіраторного дистрес-синдрому, спричиненого вірусом HCoV-229E [9].

У 1966-1967 роках був виявлений новий коронавірус OC43. Вчені з NIAID повідомляють, що, використовуючи той самий метод, що і для культивування B814, можна виростити HCoV-OC43 з подібною формою [10].

У 2003 році був виявлений новий коронавірус людини SARS-CoV, який може спричинити важкий респіраторний синдром. Він став першим коронавірусом людини, який спричинив смертельні інфекції серед здорових людей, у всьому світі з 2002 по 2003 року. Це один із найяскравіших прикладів надзвичайної інфекції людини [11].

Також у 2003 році в Нідерландах від 7-місячної дитини з ринітом, кон'юнктивітом, лихоманкою та бронхіолітом був виділений новий коронавірус людини HCoV-NL63. Пізніше вірус був виділений в різних країнах, що свідчить про те, що поширення серед людей було досить інтенсивним. Захворювання, спричинені вірусом, варіюються від легких форм (риніт, ангіна, лихоманка) до важких захворювань нижніх дихальних шляхів, які в основному проявляються у дітей.

У Гонконзі (січень 2005 року) було виявлено інший тип коронавірусу в двох хворих на пневмонію, який був віднесений до групи 2. Він був виявлений ЗТ-ПЛР методом із застосуванням праймерів консервованих коронавірусів (ген pol). Його назвали HCoV-NKU1 [8].

25 вересня 2012 року Британське агентство охорони здоров'я (НРА) оприлюднило попереднє філогенетичне дерево вірусу та назвало його "London1_novel CoV 2012" [12]. Перший смертельний випадок MERS був зафіксований в Саудівській Аравії в червні 2012 року. За даними ВООЗ, від вірусу померло щонайменше 449 людей. MERS – це вірус, який поширюється від тварин до людей. У ВООЗ припускають, що верблюди, швидше за все, є джерелом зараження MERS, але точний шлях передачі ще не визначили [13].

SARS-CoV-2 - це новий коронавірус, який був виявлений у людей, до цього його не ідентифікували. Наприкінці 2019 року перша порція нових інфекцій була виявлена в Ухані (Китай), а згодом поширилася по всьому світу, спочатку це були епідемії, а потім пандемії. На початку спалаху за ініціативою

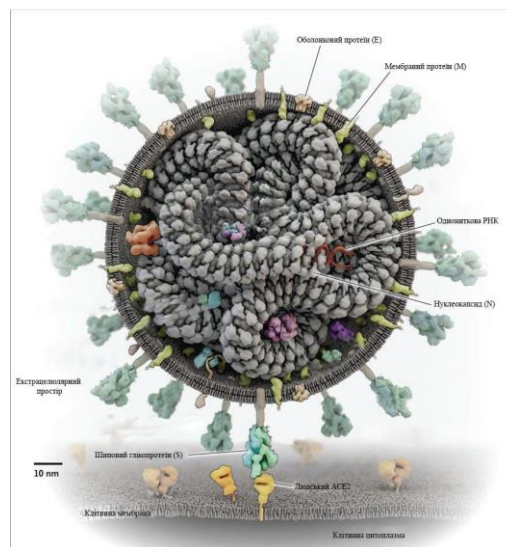
ВООЗ новий збудник був тимчасово названий 2019-nCoV, а спричинена ним хвороба - COVID-19 [14].

Вірус (HCoV)	Рік виділення	Клітинний рецептор	Клінічні прояви	Природний резервуар
229E	1965 1966	амінопептидаза N (CD13)	Легкі інфекції дихальних шляхів	Кажани
OC43	1966 1967	9-O-Ac-Sia	Легкі інфекції дихальних шляхів	Гризуни
SARS-CoV	2002 2003	ACE2	Тяжкий гострий респіраторний синдром	Кажани
NL63	2003 2004	ACE2	Легкі інфекції дихальних шляхів	Кажани
HKU1	2005	9-O-Ac-Sia	Пневмонії	Гризуни
MERS-CoV	2012	DPP4 або CD26	Близькосхідний респіраторний синдром	Кажани
SARS-CoV-2	2019	ACE2	COVID-19	Кажани

Сімейство коронавірусів включає різноманітні віруси, які можуть заражати тварин і людей, що характеризуються особливою формою віріона. Їх назва походить від «corona», що пов'язано з розташуванням молекул спорідненості цих вірусів, утворюючи чітку межу навколо оболонки віріона, схожу на зубці, які є на короні. Коронавірус є скрізь, переважно він вражає птахів та ссавців. Найбільш вигідними господарями коронавірусів, що поширюються між тваринами, є свині (що викликають смертельний інфекційний гастроентерит), коні, собаки та коти (котячий вірус інфекційного перитоніту), кити (білі кити), кажани, різні миші, щури, бабаки, дикобрази та їжаки. Летальний коронавірус

куря-чого бронхіту відомий давно у птахів, який також вражає журавлів, індиків тощо [15].

Структурно коронавірус – це складний оболонковий вірус з позитивною одноланцюговою нефрагментованою РНК. Приблизно дві третини геному містить дві великі, що перекриваються, відкриті рамки зчитування (ORF1a та ORF1b). Вони синтезуються в поліпротеїни pp1a та pp1ab, а потім піддаються протеолітичному розщепленню, утворюючи 16 неструктурних білків, так звані nsp 1~16. Інша частина геному містить ORF структурних білків, включаючи шипи (пепломери) (S), білок оболонки (E), трансмембранний білок (M) та нуклеопротеїн (N). Під електронним мікроскопом коронавіруси мають такі характеристики: віріони середнього розміру (100-120 нм), наявність поверхневої мембрани (суперкапсид) та характерні форми клітин, що утворюють коронаподібний поверхневий шар (мал. 1) [16].



Мал. 1. Структура віріона SARS-CoV-2

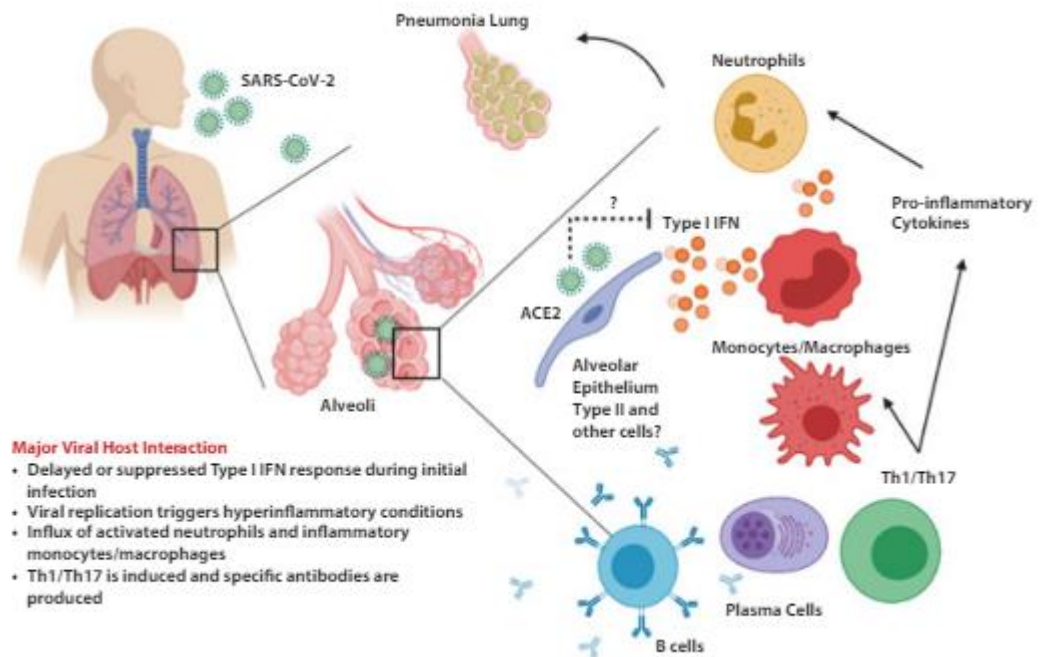
1.2 Шляхи розповсюдження вірусу

З часу відкриття нового вірусу вчені працюють над визначенням його походження та встановленням його природного господаря. При вивченні зразків бронхоальвеолярної рідини хворих 9 пацієнтів були отримані результати послідовності геному 2019-nCoV [17].

Згідно з результатами філогенетичного аналізу цих геномів вірусу 2019-nCoV та геномів інших коронавірусів, зазначено, що вірус 2019-nCoV належить до підроду сарбековірусу. Порівняно з відомими коронавірусами людини, новий коронавірус має вищу спорідненість до двох коронавірусів (bat-SL-CoVZC45 та bat-SLCoVZXC21), отриманих від кажанів. Враховуючи, що швидкість еволюції коронавірусу становить приблизно 10-4 заміни нуклеотидів на сайт на рік, автори дивуються, що послідовності геному 2019-nCoV, виявлені у різних пацієнтів, майже однакові (ідентичність понад 99,9%). Це показує, що 2019-nCoV надійшов з одного джерела за короткий проміжок часу і був швидко виявлений. Крім того, віруси bat-SL-CoVZC45 та bat-SL-CoVZXC21 не є прямими предками 2019-nCoV. Автор припускає, що коли дикі тварини продаються на ринку морепродуктів, проміжний господар між кажанами та людьми не відомий. Для вивчення походження та еволюції 2019-nCoV група вчених з біоінформатики Індії порівняла нуклеотидну послідовність геному вірусу з іншими коронавірусами, доступними з бази даних NCBI, 20.01.2020 [18].

Глікопротеїнова область піків SARS CoV та 2019-nCoV, розташована на поверхні віріона, була вирівняна та візуалізована за допомогою програмного забезпечення. Загалом для дослідження було обрано 28 послідовностей клінічних ізолятів. На додаток до аналізу спорідненості двох вірусів на основі філогенетичного аналізу повного вірусного геному, було знайдено чотири вставки в спайковому глікопротеїні (S), характерні для 2019-nCoV та відсутні в інших коронавірусах. Несподівано амінокислотні залишки у всіх 4 вставках були однаковими або подібними до залишків у ключових структурних білках gp120 та Gag HIV-1. Цікаво, що хоча ці вставки переривні, 3D-моделювання вірусу 2019-nCoV показує, що вони збігаються і утворюють сайт зв'язування рецепторів. Автори [19] зазначають, що такі дані викликають низку нових питань для подальших досліджень. Дослідження походження вірусу тривають.

Фермент ACE2 визначено головним рецептором вірусно-зв'язуючих білків SARSCoV-2 [20].



Загальна схема патогенезу COVID-19

Кажани є природним джерелом вірусу SARSCoV-2. Ссавці, які харчуються кажанами, можуть служити додатковим резервуаром, з подальшим поширенням серед людей. Філогенетичні дослідження відібраних штамів показали, що геномні послідовності вірусу, виявлені у кажанів, на 99% ідентичні таким, які були виділені у пацієнтів з COVID-19. На даний момент основним джерелом зараження є хвора людина, в тому числі в інкубаційному періоді захворювання. Інфекція передається крапельками в повітрі (кашель, чхання, розмова). Виділення вірусу з пацієнта може розпочатися за 48 годин до початку захворювання, і максимум - протягом перших 1-3 днів від початку захворювання, триває до 12 днів у легких/середніх випадках та протягом > 2 тижні у важких випадках. Ризик зараження при контакті з хворим (клінічно виражене захворювання) становить від 1 до 5% при тісному контакті, передача відбувається в більшості випадків у сімейних клітинах (у 75 - 85% випадків). Внутрішня подорож відбувається завдяки факторам передачі: воді, їжі та предметам, забрудненим патогенами. Визначено ризик передачі вірусу з рук на слизові оболонки очей, носа та рота та захворювання. Можливе використання фекально-орального механізму (патоген, виявлений у зразках фекалій у пацієнтів, інфікованих SARSCoV-2) [21].

Після потрапляння вірусу в клітину в цитоплазму виділяється вірусна РНК, з якої переводяться два поліпротеїни, структурні білки, і починається реплікація вірусного геному. Новоутворені глікопротеїни, що обволікають коронавірус, вбудовуються або в мембрану ЕПР, або в комплекс Гольджі. Потім частинки вірусу транспортуються до проміжного відділення Гольджі (ERGIC), і нарешті, везикули, що містять вірусні частинки, прикріплюються до клітинної мембрани і вивільнюються із зараженої клітини [22].

Блокада препаратом синтезу вірусної РНК SARS-CoV-2 може бути досягнута аналогом аденозину ремдезивіру, який діє на РНК-залежну РНК-полімеразу. Реплікація вірусу також сприйнятлива до фавіпіравіру, РНК-залежного інгібітора вірусної РНК-полімерази, триазавірину, нуклеозидного антивірусу, антиретровірусів (лопінаповір у поєднанні з ритонавіром), нелфінавіру, рибавірину, галідевірину, галідевіду та галідевіру. Папаїноподібна протеаза кодує вірус деубіквітинази і є антагоністом IFN типу I [23].

1.3 Симптоматика

Інкубаційний період триває від 2 до 14 днів, хоча спостереження вказують, що інкубаційний період може становити до 3 тижнів. У більшості випадків клінічні симптоми проявляються на 5-й день після зараження, рідко - через 2 дні (2,5%). У 97,5% пацієнтів симптоми захворювання проявилися протягом 11,5 днів. Багато випадків зараження можуть не мати симптомів [24].

На початку епідемії повідомлялося, що клінічними симптомами нової інфекції є лихоманка, інколи – кашель, виникнення утрудненого дихання та на рентгенограмі органів грудної порожнини – пневмонічні інфільтрати в обох легенях. Надалі з'явилися повідомлення про діарею, як одну з ознак інфекції, про поліорганне ураження на термінальних стадіях; потім – про можливість безсимптомного перебігу інфікування. Далі наведено дані частоти відмінних симптомів COVID-19 на прикладі аналізу в 99 пацієнтів в одній із клінік Китаю: гарячка (83%), кашель (82%), двобічна пневмонія (75%), задишка (32%), гострий респіраторний дистрес-синдром (17%), серед них 11 пацієнтів (11%) за короткий

проміжок часу померли від поліорганної недостатності, множинні прояви за типом симптому матового скла (14%), біль у м'язах (11%), сплутаність свідомості (9%), біль голови (8%), біль у горлі (5%), ринорея (4%), біль у грудях (2%), діарея (2%), нудота та блювота (1%), пневмоторакс (1%) [25].

За іншими даними, про діарею повідомлялося у 3,3% випадків при легкому перебігу захворювання, 5,5% - при важкому перебігу захворювання та у 4,6 та 6 разів у пацієнтів з нудотою та блювотою, коли аналізували історію хвороби понад 1000 пацієнтів [26]. Під час стаціонарного лікування були такі параметри: температура нижче 37,5 °C - 10,2 і 8,6% пацієнтів, 37,5 - 38,0 °C - 32,4 і 23%, 38,1 - 39,0 °C - 46,0 і 51,3%, > 39,0 °C - 11,4 та 17,1%. Ці дані свідчать про те, що наявність лихоманки не завжди є проявом захворювання, що є важливим при диференціальній діагностиці грипу. Певна частина пацієнтів мала супутню хронічну патологію: всі 20,5 та 37,6% відповідно, хронічне обструктивне захворювання легенів 0,6 та 3,5%, діабет 5,7 та 16,2%, гіпертонія 13,3 та 23,7%, ішемічна хвороба серця 1,8 та 5,8%, цереброваскулярні захворювання 1,2 та 2,3%, злоякісні новоутворення 0,8 та 1,7%, хронічні захворювання нирок 0,5-1,7%. Порушення імунної системи мали місце лише у 2 пацієнтів із легким перебігом захворювання. Оскільки ці дослідження проводились ретроспективно на основі електронного аналізу історії хвороби, деякі хронічні захворювання не завжди можна було розглянути.

Дослідження за участю 138 пацієнтів показало наступний результат [27] : найпоширенішими симптомами на ранніх стадіях захворювання були лихоманка (98,6%), втома (69,6%), сухий кашель (59,4%), міалгія (34,8%) та задишка 31,2%). Рідшими симптомами були головний біль (6,5%), запаморочення (9,4%), біль у животі (2,2%), діарея (10,1%), нудота (10,1%) та блювота (3,6%). Діарея та нудота були першими симптомами, що тривали 1-2 дні, передували гарячка та задишка. В інших дослідженнях, що аналізували клінічний перебіг захворювання у 41 пацієнта, провідними симптомами були лихоманка (98%), кашель (76%), міалгія або втома (44%) [28]. Рідше

спостерігалися виділення мокроти (28%), головний біль (8%), кровохаркання (5%), діарея (3%).

Що стосується тяжкості клінічного перебігу COVID-19, то аналіз 44 672 випадків (підтверджений у Китаї 02. 11. 2020) виявив, що середні випадки становлять 80,9%, важкі - 13,8%, критичні - 4,7%, і даних не було у 0,6% пацієнтів [29].

Клінічний перебіг захворювання залежить від ступеня тяжкості (табл. 1).

Таблиця 1. Критерії оцінки ступеня тяжкості хвороби COVID-19

Критерії	Ступінь тяжкості			
	легкий	середній	тяжкий	вкрай тяжкий
Вираженість інтоксикації	+	++	+++	++++
Температура тіла	< 38 °C	38–38,9 °C	39–39,9 °C	≥ 40 °C
Домінуючий синдром	ГРВІ (гостра респіраторна вірусна інфекція)	ГРВІ, пневмонія легкого або помірною перебігу	ГРВІ, пневмонія тяжкого перебігу	Пневмонія тяжкого перебігу з гострою ДН, ГРДС, СПОН, сепсисом
Обтяжливі обставини	Відсутні	Їх наявність підвищує ступінь тяжкості		

1.4 Пошук специфічних засобів лікування

Зараз є більше повідомлень про використання відомих противірусних препаратів для лікування COVID-19. Кілька років тому аналог нуклеозидів GS-5734 (ремдесивір) досліджували щодо його впливу на коронавіруси людини та тварин, показуючи його вплив на екзорибонуклеазу коронавірусу (неструктурований білок nsp14) [30]. Першому пацієнту в США з атиповою

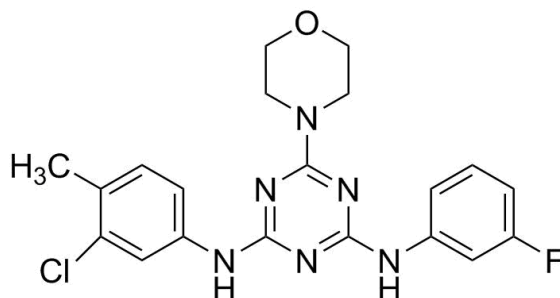
пневмонією на 7 день захворювання ввели внутрішньовенно ремдесивір у складі комплексної терапії [31]. Наступного дня стан пацієнта покращився. Хоча рішення про призначення ремдесивіру ґрунтувалося на погіршенні клінічного статусу пацієнта, автори дійшли висновку, що для визначення безпеки та ефективності редемезивіру та будь-яких інших інструментів дослідження для лікування пацієнтів з COVID-19 необхідні рандомізовані контрольовані дослідження.

Через відсутність ефективних варіантів лікування COVID-19 в Китаї тестуються різні стратегії. У засобах масової інформації з'являються окремі повідомлення про використання плазми пацієнтів, протималарійних засобів і ліків для лікування гепатиту С. В одному дослідженні, метою якого було виявити комерційно доступні препарати, які можуть впливати на вірусні білки 2019 nCoV, з використанням методів моделювання було показано, що найкращим хімічною сполукою, яке продемонструвало інгибіруючу ефективність проти 3С-подібної протеїнази nCoV 2019, є атазанавір (антіретровірусний препарат), потім ефавіренц, ритонавір та долутегравір [32]. Хоча лопінавір, ритонавір та дарунавір призначені для дії на вірусні протеїнази, автори прогнозують, що вони можуть також інгібувати компоненти комплексу реплікації 2019-nCoV. У той же час автори зазначають, що дані, які вони надали, все ще не мають доказової бази і є прогностичними.

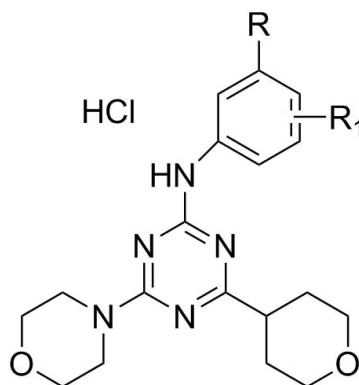
З метою термінової профілактики та лікування COVID-19 пропонується вивчити використання нейтралізуючих моноклональних антитіл (mAbs), отриманих проти певних коронавірусів кажанів (наприклад, SL-CoV, -SL-CoV-W1V1 та -SL-CoV-SHC014), які можуть нейтралізувати SARS-CoV [33].

1.5 Нові активні речовини щодо коронавірусу

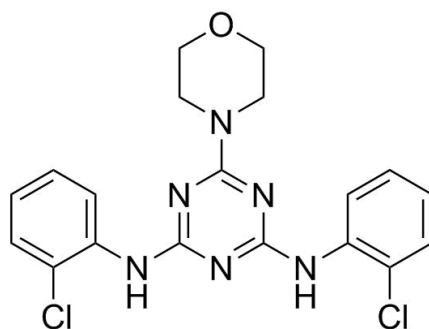
Вчені працюють над розробкою не лише вакцини, а й над створенням нових речовин, що виявляють активність щодо Covid-19. Наприклад, авторами [34,35], було одержано біологічно активний N-(3¹-хлор-4¹-метилфеніл)-N¹-(3¹-фторфеніл)-6-морфолін-4-іл-[1,3,5]триазин-2,4-діамін формули:



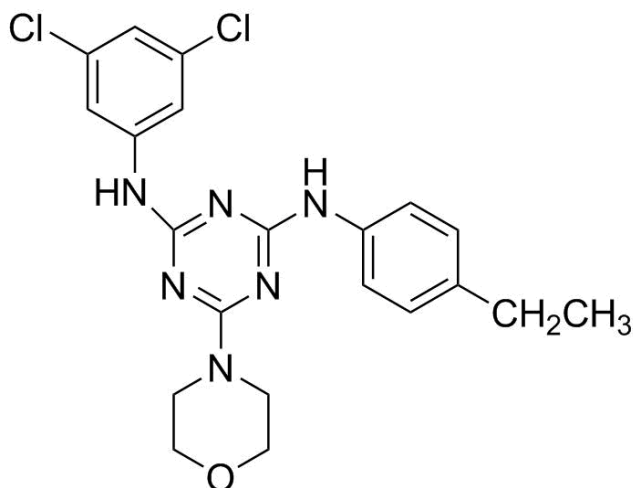
Також, ще було знайдено [36] фармакологічну активність речовини 2,4-диморфоліно-6-ариламіно-[1,3,5] триазинів загальної формули:



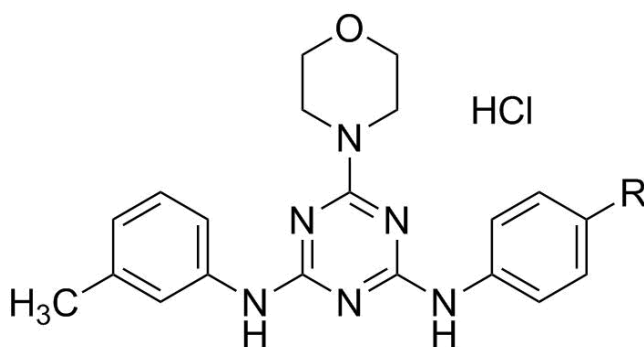
N,N^1 -біс-(2¹-хлорфеніл)-6-морфолін-4-іл-[1,3,5]триазин-2,4-діамін має противірусні властивості, що вказує на можливість його застосування в реальній медицині, у вигляді ліків для захворювань, спричинених вірусом HCoVEMC (або MERS-CoV) [37], загальна формула:



Ще інші синтезовані речовини, які можуть проявляти активність щодо коронавірусів. Наприклад, N -(3,4-дихлорфеніл)- N^1 -(4¹-етилфеніл)-6-морфолін-4-іл-[1,3,5]триазин-2,4-діамін [38],



гідрохлорид 6-морфолін-4-іл-N-(4-етилфеніл)-N1-(мета-толіл)-[1,3,5]триазин-2,4-діамін [39]

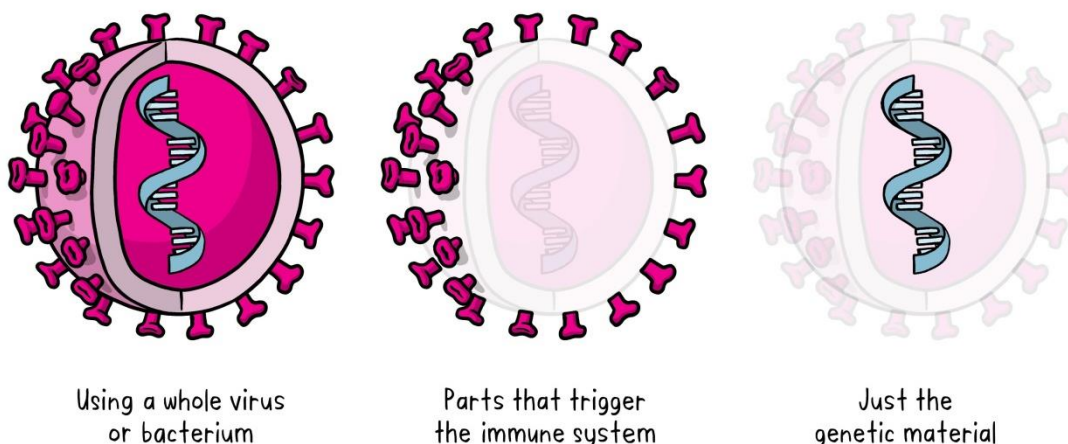


тощо.

1.6 Вакцини-кандидати

Загалом, багато кандидатів на вакцини будуть оцінені до того, як їх визнають безпечними та ефективними. Наприклад, 7 із 100 усіх вакцин, що вивчалися в лабораторії та на лабораторних тваринах, вважаються достатньо хорошими для проходження в клінічних випробуваннях на людях. Кожна п'ята з усіх вакцин у клінічних випробуваннях буде успішною. Наявність великої кількості різних вакцин у розробці збільшує шанси на створення однієї або декількох успішних вакцин, які будуть безпечними та ефективними для запланованих пріоритетних груп населення.

There are three main approaches to making a vaccine:



Існує три основних підходи до розробки вакцин. Їх відмінності полягають у тому, чи використовують вони цілий вірус чи бактерії; лише ті частини мікроба, які запускають імунну систему, або просто генетичний матеріал, що містить інструкції щодо вироблення конкретних білків, а не весь вірус [40].

1.6.1 ВВІВР-CorV (Китай)

Sinopharm ВВІВР-CorV COVID-19 - це інактивована вакцина, виготовлена з частинок вірусу, вирощених у культурі, і не викликає хвороб. Вакцина-кандидат була розроблена Інститутом біологічних продуктів Sinopharm Wuhan та Китайським центром контролю та профілактики захворювань (CDC). Штам SARS-CoV-2 Sinopharm (штам WIV04 та номер з'єднання GenBank MN996528) був виділений від пацієнта в лікарні. Вірус культивували в кваліфікованій клітинній лінії Vero для розмноження, а супернатант заражених клітин інактивували β -пропіолактоном (1: 4000 об / хв., Об., 2-8°C) протягом 48 годин. Після освітлення та ультрафільтрації клітинного залишку проводили другу інактивацію β -пропіолактону в тих же умовах, що і першу інактивацію. Вакцину адсорбували на 0,5 мг квасцов і упаковували у 0,5 мл стерильного сольового розчину, забуференого фосфатами, без консервантів, використовуючи попередньо заповнений шприц.

Sinopharm заявив, що дотепер кандидат продемонстрував добру безпеку, і судовий процес все ще перебуває під моніторингом. Результати показали

хороший рекорд безпеки, а в клінічних випробуваннях не виявлено серйозних побічних ефектів. Для пацієнтів, які отримували дві ін'єкції середніх доз з інтервалом у 14 та 21 день, швидкість сероконверсії нейтралізуючих антитіл досягла 97,6%. Швидкість сероконверсії нейтралізуючих антитіл досягла 100% для пацієнтів, які отримували дві ін'єкції середніх доз з інтервалом у 28 днів.

Інактивовані вірусні вакцини інактивують віруси, отримані нагріванням або хімічними методами. Інактивований вірус втрачає свою патогенність, зберігає основні антигенні властивості вірусу капсидів та стимулює специфічну імунну відповідь в організмі людини. Інактивована вакцина SARS-CoV-2 (клітини Vero) призначена для інокуляції клітин африканських зелених мавп (клітин Vero) штамом SARS-CoV-2 HB02, культивування, збору, дезактивації, освітлення, концентрування, очищення та додавання ад'юванту гідроксиду алюмінію. Після вакцинації реципієнт може виробити імунну відповідь, щоб запобігти захворюванню, спричиненому ГРВІ-CoV-2. Передбачувана дата завершення: 1 грудня 2021 року [41].

1.6.2 Sputnik V COVID-19 (Росія)

Вакцина COVID-19 Sputnik V (Gam-COVID-Vac) - це аденовірусна вакцина проти коронавірусу SARS-CoV-2. Sputnik V використовує ослаблений вірус для передачі невеликої кількості патогенів та стимулювання імунної відповіді. Це векторна вакцина на основі аденовірусної ДНК, яка інтегрує ген коронавірусу SARS-CoV-2. Аденовірус використовується як "контейнер" для доставки генів коронавірусу до клітин і ініціює синтез нових білків оболонки коронавірусу для "введення" імунної системи у потенційних ворогів. Травень 2020 р., Національний науково-дослідний інститут, Національний центр епідеміології та мікробіології. Гамалей оголосив, що розробив вакцину без побічних ефектів. Перша вакцинація призводить до гуморального клітинного імунітету, а друга вакцинація формує клітини пам'яті. Вакцина Sputnik V була розроблена урядовою лабораторією, яка розробила, як кажуть, "ефективну проти вірусу Ебола та вакцину проти вірусу MERS". 2 лютого 2021 року The

Lancet опублікував нове дослідження: безпека та ефективність гетерологічної вакцини COVID-19 на основі векторів rAd26 і rAd5. Це рандомізоване контрольоване дослідження фази 3 в Російському проміжному аналізі. У цій рецензованій статті було зроблено висновок, що проміжний аналіз фази 3 дослідження Gam-COVID-Vac показав ефективність 91,6% проти COVID-19 і добре переносився у великій когорті.

Sputnik V випускається у ліофілізованій (сухій) формі вакцини, що значно полегшує логістику її розповсюдження на міжнародних ринках завдяки спрощеним вимогам до температури її зберігання (+2 +8 градусів Цельсія) [42].

1.6.3 Moderna COVID-19 (США)

Вакцина Moderna COVID-19 (мРНК-1273) являє собою кандидатних мРНК вакцину проти нового коронавірусу SARS-CoV-2, що кодує стабілізовану до злиття форму білка Spike (S), обрану Moderna у співпраці з дослідниками Дослідницького центру вакцин NIAID.

Вакцина Moderna COVID - 19 була схвалена і не ліцензована FDA, але дозволена для використання в екстрених випадках. В даний час немає схваленої FDA вакцини для запобігання COVID - 19. Moderna TX розробляє свої мРНК-вакцини, використовуючи послідовність вірусу, а не сам вірус. Платформа мРНК Moderna забезпечує значні переваги в швидкості та ефективності в фундаментальних науках, виробництві та клінічних розробках. Білковий комплекс S необхідний для злиття мембран та інфікування клітин-господарів. Це було метою вакцини проти коронавірусів, відповідальних за близькосхідний респіраторний синдром і важкий гострий респіраторний синдром.

Резюме даних з безпеки: в клінічних випробуваннях симптоми реактогенності (побічні ефекти, що виникають протягом 7 днів після вакцинації) були звичайним явищем, але в основному були від легкого до помірного. Побічні ефекти, такі як лихоманка, озноб, втома і головний біль, частіше спостерігалися по всьому тілу після другої дози вакцини. Більшість побічних ефектів були від слабких до помірних. Однак, оскільки побічні ефекти

можуть впливати на здатність людини виконувати повсякденну діяльність, деякі люди відчують серйозні побічні ефекти.

Вакцина Moderna COVID-19 містить такі інгредієнти: рибонуклеїнова кислота (мРНК), ліпіди (SM-102, поліетиленгліколь [PEG] 2000, диміристоїл гліцерин [DMG], холестерин та 1,2-дистеароїл-sn-гліцеро-3-фосфін)), трометамін, трометамін гідрохлорид, оцтова кислота, ацетат натрію та сахароза [43].

1.6.4 EpiVacCorona(Росія)

EpiVacCorona - це профілактична вакцина проти COVID-19, розроблена Російським національним дослідницьким центром з вірусології та біотехнології "Вектор". EpiVacCorona - це вакцина на основі антигену, яка викликає імунну відповідь проти COVID-19 та сприяє подальшому розвитку імунітету. Вакцина заснована на хімічно синтезованому пептидному антигені білка SARS-CoV-2, який зв'язується з білком-носієм і адсорбується на алюмінії, що містить ад'ювант (гідроксид алюмінію). EpiVacCorona сприяє виробленню захисного імунітету проти коронавірусу SARS-CoV-2 після двох внутрішньом'язових ін'єкцій з інтервалом 21-28 днів. EpiVacCorona використовується для профілактики COVID-19, захворювання, спричиненого ГРВІ-Cov-2. Склад, дозування та спосіб введення вакцини визначатимуться в майбутньому.

22 січня 2021 року ТАСС повідомляє, що імунна відповідь на новий коронавірус не буде раніше, ніж через 32-45 днів після вакцинації або до 52 днів, заявив Олександр Горелов, заступник директора з наукової роботи Центрального інституту епідеміології. Центр отримав дозвіл на проведення клінічних випробувань кандидатів на вакцину EpiVacCorona 27 липня 2020 року. У першій фазі тесту взяли участь 5 людей віком від 18 до 30 років. Їх вакцинували послідовно, з інтервалом у 72 години.

Перший етап клінічних випробувань - це публічні випробування. У дослідженні візьмуть участь 14 чоловіків та жінок у віці від 18 до 30 років, які відповідають критеріям включення та не мають критеріїв виключення, їх дані будуть використані для подальшого аналізу безпеки та імуногенності. Другий

етап клінічного випробування - це просто сліпе плацебо-контрольоване, рандомізоване, паралельне групове дослідження [44].

1.6.5 CoronaVac(Китай)

За даними Sinovac Biotech Ltd., кандидат на вакцину CoronaVac COVID-19 базується на інактивованому збуднику, який отримують шляхом культивування цілого вірусу в лабораторії, а потім його знищення.

Стратегія Sinovac контрастує з багатьма іншими зусиллями з розробки вакцин проти COVID-19, які використовують ДНК або РНК кандидата у вакцини.

13 червня 2020 року Коновак оголосив позитивні попередні результати клінічного випробування вакцини CoronaVac Phase I / II, що свідчить про хорошу імуногенність та безпеку. Результати клінічного випробування фази II показують, що вакцина викликає нейтралізуючі антитіла на 0-й та 14-й день після запланованого 14-го дня вакцинації. Рівень сероконверсії нейтралізуючих антитіл перевищує 90%, що дозволяє зробити висновок, що вакцина-кандидат може викликати позитивну імунну відповідь.

Клінічне дослідження I фази для оцінки безпеки, переносимості та імуногенності CoronaVac розпочалося у квітні 2020 року. Клінічне дослідження фази II оцінювало імуногенність та безпеку CoronaVac у більшій популяції для визначення дози, графіка та графіка імунізації. Перша в Китаї рекомбінантна вакцина-кандидат проти нового коронавірусу вступає у другу фазу клінічних випробувань на людях із участю 500 добровольців. Дослідження було проведено Центром з контролю та профілактики захворювань провінції Цзянсу та спільно проведено Центром з контролю та профілактики захворювань провінції Хубей та лікарнею Чжуннань університету Ухань [45].

1.6.6 BBV152(Індія)

Covaxin Bharat Biotech (BBV152) - кандидат інактивованої вакцини від COVID-19. Він використовуватиме ад'ювант альгідроксиквім-II для посилення

імунної відповіді та більш тривалого імунітету. Штам вірусу SARS-CoV-2 був виділений від безсимптомного пацієнта COVID-19 в Національному інституті вірусології (NIV) Індійського інституту вірусології.

Коваксин (BBV152) - кандидат на вакцину, розроблений Індійською радою медичних досліджень (ICMR). Вакцина-кандидат проти SARS -CoV-2 інактивується всім віріоном. Вона була розроблена на основі відомого штаму SARS-CoV-2 та клітинної платформи Vero (CCL-81) та додала гідроксид гелю алюмінію (Algel) або новий гель, адсорбований агоністом TLR7 / 8. Компоненти вакцини включають BBV152A, BBV152B та BBV152C.

У рамках доклінічних досліджень та моделей зараження тварин (сирійські хом'яки та резус-мавпи) компанія показала, що COVAXIN (BBV152) індукує Algel-IMDG (хімічно адсорбований імідазохінолін на гелі гідроксиду алюмінію) як ад'ювант [46].

1.7 Післяковідний синдром

Навіть легкі випадки COVID-19 можуть супроводжуватися неприємними симптомами, включаючи головні болі, які виснажують, сильну втому та болі в тілі, що унеможлиблює почуття комфорту.

Що ще гірше, стає очевидним, що деякі люди, які «одужали» від COVID-19, продовжуватимуть відчувати симптоми довше, ніж негативний результат тесту на вірус. Інколи цих людей називають "далекобійники COVID", і експерти шукають відповідь на це питання, яке зараз називають синдромом після COVID.

"Ми продовжуємо бачити докази того, що велика кількість людей, інфікованих COVID-19, продовжують відчувати наслідки захворювання після одужання від найважчих симптомів або ускладнень протягом тижнів або місяців", - сказав гастроентеролог доктор Сандіп Лахоті. "Ми досі не знаємо, як довго триватимуть ці симптоми, але ми знаємо, що багатьом із цих людей буде корисний професійний догляд та, в деяких випадках, регулярний моніторинг".

Як сам COVID-19 може мати ряд симптомів, так і пост-COVID-синдром. Найбільш часті симптоми, які можуть зберігатися, включають:

1. втома
2. утруднене дихання
3. суглобний біль
4. грудна біль
5. мозковий туман, в тому числі нездатність концентруватися і порушення пам'яті
6. втрата смаку і / або запаху
7. проблеми зі сном

"Ми не знаємо, як довго триватимуть ці симптоми, але ми знаємо, що у деяких людей вони можуть тривати принаймні шість місяців і більше", - сказав д-р Лахоті. "Презентація цих симптомів цікава і дещо унікальний. Наприклад, МРТ показав міокардит у деяких з них, вказуючи на те, що серцевий м'яз може продовжувати запалюватися протягом декількох місяців, навіть незважаючи на те, що серцеві симптоми не є загальними під час хвороби [47].

Що щодо причин та довгострокових наслідків цих давніх симптомів? Це також незрозуміло.

"Ми ще не знаємо, чому виникає пост-COVID-синдром, але гіпотеза варіюється від прихованих заражених ділянок до тривалих запальних реакцій", - пояснив доктор Лахоті. "Ми також не впевнені, які, якщо такі є, довгострокові наслідки цих довготривалих симптомів. Ми знаємо, що цей синдром безумовно вплине на якість життя, але зараз ми не очікуємо жодних серйозних наслідків, таких як постійні шкоди".

Що стосується випадків COVID-19, що загрожують життю, лікарі сподіваються, що люди, госпіталізовані з важкою пневмонією чи інсультом, потребують спеціалізованої допомоги та частого спостереження.

Однак, хоча і не повністю визначений, синдром після COVID не обмежується людьми, які зазнали пошкодження органів під час хвороби. Це не лише для тих, хто потребує невідкладної допомоги із симптомами.

«Пост-COVID-синдром можна побачити у людей, які звернулися у відділення невідкладної допомоги з серйозними симптомами або у яких були виражені симптоми, які зажадали короткочасного перебування в лікарні, але він також може виникати у людей з легкими симптомами і самостійно лікувалися вдома», - попереджає Доктор Лахоті. «Важливо відзначити, що це люди, яким, можливо, не була потрібна допомога фахівця під час їх фактичного захворювання, але тепер їм може знадобитися спеціалізована допомога, оскільки ці давні симптоми продовжують впливати на їхнє повсякденне життя».

Фактична частота розвитку синдрому після COVID все ще широко обговорюється, і різні дослідження показали, що цей стан більш-менш поширений у різних груп населення.

«Деякі дослідження показують, що тільки у 10% людей з COVID розвивається пост-COVID-синдром, в той час як інші дослідження показують набагато більш високий відсоток - деякі навіть припускають, що до 70% людей відчувають стійкі симптоми», - говорить доктор Лахоті.

За словами доктора Лахоті, є поради та пропозиції щодо того, хто, найімовірніше, має тривалі симптоми.

Ті, хто, по всій видимості, піддаються найбільшому ризику розвитку пост-COVID-синдрому, включають:

1. Дорослі старше 50 років
2. Люди, які пережили більш важкий випадок
3. Особи з супутніми захворюваннями, особливо з серцево-легеневі проблемами, гіпертонією, діабетом або ожирінням.

Тим, хто пережив легке захворювання і займався самолікуванням вдома, але тепер має симптоми пост-COVID-синдрому, доктор Лахоті рекомендує записатися на прийом до лікаря.

«Ваш лікар може діагностувати серйозність ваших затяжних симптомів, допомагаючи лікувати легкі і направляючи вас до фахівця для більш складних», - пояснює доктор Лахоті. «Важливо відзначити, що це люди, яким, можливо, не була потрібна допомога фахівця під час їх фактичного захворювання, але тепер

їм може знадобитися спеціалізована допомога, оскільки ці давні симптоми продовжують впливати на їхнє повсякденне життя».

Якщо ви були госпіталізовані через більш серйозних симптомів під час хвороби, можливо, у вас вже є кардіолог, з яким ви можете проконсультуватися з приводу будь-яких проблем з серцем, таких як біль у грудях, або пульмонолога, до якого ви можете звернутися, щоб вирішити будь-які проблеми з легенями, такі як труднощі дихання.

«Оскільки симптоми пост-COVID-синдрому різноманітні і оскільки цей стан є новим і унікальним, ми створили цілу клініку, призначену для допомоги людям в управлінні пост-COVID-синдромом», - додає доктор Лахоті. "Метою цієї клініки є зібрати разом ряд фахівців, які були на передовій під час цієї пандемії».

На даний момент клініка відновлення COVID-19 Houston Methodist орієнтована на пацієнтів, виписаних з наших лікарень, але мета полягає в тому, щоб розширити цю область в майбутньому.

«Пост-COVID-синдром - це нове, унікальне явище, і ми все ще вивчаємо його. Але ми знаємо, що його симптоми, особливо крайня втома, можуть мати величезне подальший вплив на якість життя людини, впливаючи на сімейне життя і продуктивність праці» , – пояснює доктор Лахоті: – «Працюючи в команді, наша мета - допомогти цим людям впоратися зі своїми хронічними симптомами якомога ефективніше».

Клініка також зосередиться на проведенні ефективних досліджень, а також на надання лікарям доступу до інструментів, які можуть допомогти адаптувати лікування до конкретного лікування, яке хтось раніше отримав, або конкретному штаму вірусу, яким він або вона була інфікована.

«Нарешті, з огляду на те, що ми спостерігаємо щодо довгострокового впливу COVID-19 на деяких людей, навіть на тих, у кого були лише легкі симптоми, це ще одна причина продовжувати вживати заходів для зниження ризику захворювання ». – додає доктор Лахоті.

Пам'ятайте, що профілактичні заходи, які можуть допомогти знизити поширення COVID-19, включають:

1. соціальне дистанціювання
2. носіння маски
3. уникати натовпів або великих зборів
4. дотримуйтесь правил гігієни рук та уникайте дотиків до лиця [48].

1.8.Заклучення. Постановка задачі

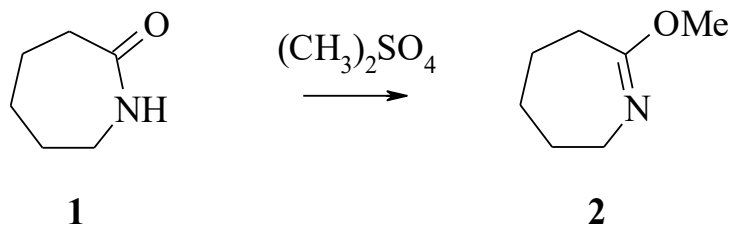
Здійснено огляд наукової літератури з теми дипломної роботи, також, була розглянута загальна інформація про коронавіруси. Проведені пошуки нових біологічно активних речовин, які виявляють протівірусну дію. Речовини, які були синтезовані та запатентовані як перспективні щодо боротьби з коронавірусом різного типу: SARS та MERS. В продовження цих досліджень буде проведено синтез нових 1,3-діарил-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо[1,2-а]азепінієвих солей, проаналізовано одержані результати щодо протівірусної ефективності синтезованих сполук та досліджено їх властивості.

РОЗДІЛ II

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1 Синтез 1,3-діарил-6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-імідазо[1,2-*a*]азепінієвих солей

Синтез 7-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2*H*-азепіна 2



У 0,5-літрову трьохгорлу колбу, забезпечену зворотним холодильником, механічною мішалкою з затвором і 0,1-літровою крапельною воронкою, поміщають 68 г (0,6 молей) *ε*-капролактаму та 0,2 л бензолу. Суміш нагрівають на паровій бані до температури кипіння, причому протягом цього часу тверда речовина повністю розчиняється. Потім до суміші через крапельну воронку при перемішуванні додають тонким струменем 57 мл (76 г, 0,6 молей) диметилсульфату. Додаток ведуть зі швидкістю 0,4 мл в хв.; всього потрібно 2,5 години. Перемішування і нагрівання продовжують протягом ще 2 год.; за цей час реакційна суміш починає розділятися на два шари. Тоді перемішування припиняють, а суміш нагрівають при температурі кипіння протягом ще 14 годин.

Потім суміш охолоджують до кімнатної температури і з крапельної воронки протягом півгодини повільно при перемішуванні додають до неї 60 мл 5%-го розчину поташу.

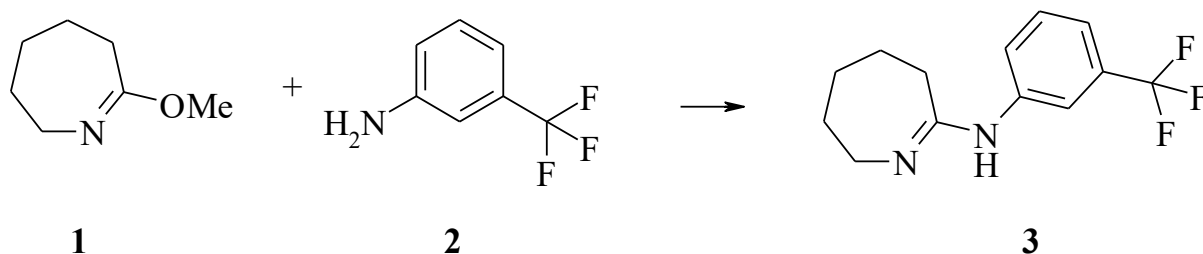
Після того, як інтенсивність бурхливого виділення вуглекислого газу зменшиться, суміш повільно перемішують ще протягом півгодини. Калієву сіль метилсірчаної кислоти фільтрують, осад промивають двома порціями ефіру по 10 мл і промивну рідину приєднують до первісного фільтрату.

Розчин поміщають в 0,4-літрову ділільну лійку; водний шар відокремлюють, а верхній шар органічної речовини переносять в 0,3-літрову круглодонну колбу. Ефір і бензол відганяють при злегка зниженому тиску (200-600 мм), а продукт реакції переганяють з ялинковим дефлегматором висотою 20 см. Після відділення головного погону, що складається з бензолу і *o*-

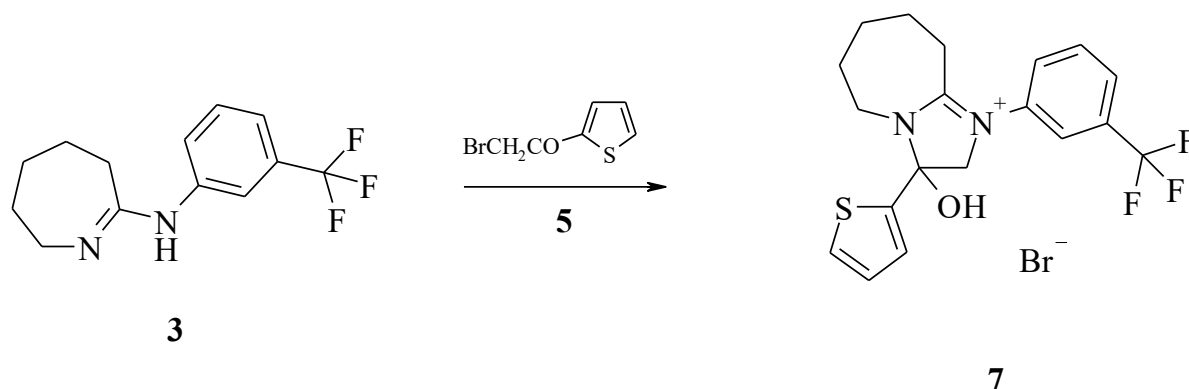
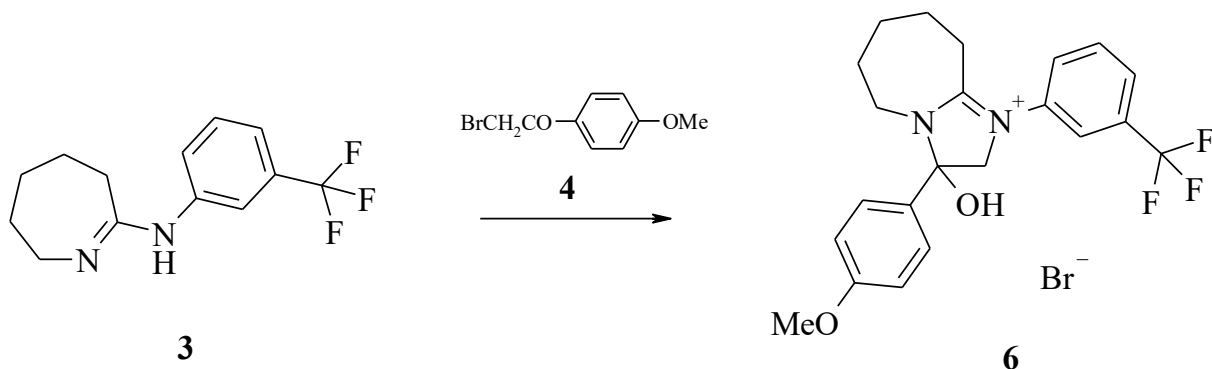
метилкапролактаму, збирають фракцію з $T_{\text{кип}}$ 65-67° (24 мм); n_D^{25} 0,14610; d_4^{25} 0,09598 [49].

Вихід становить 46 г (60% теоретич.).

Синтез (4,5,6,7-тетрагідро-3H-азепін-2-іл) - (3-трифлуорометилфеніл)-аміну **3**



У круглодонній колбі ємністю 250 мл кип'ять зворотним холодильником 12.7 г (0.1 моль) 7-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-азепіна **1** і 16.1 г (0.1 моль) мета-трифторметиланіліна **2** в 150 мл сухого толуолу 8 годин. Після чого реакційну суміш випаровують у вакуумі до сухого залишку. Залишок затирають з пропанолом-2, фільтрували, сушили. Вихід – 15.1 г (59%).



Синтез броміду 3-гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-1-(3-трифлуорометилфеніл)-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3H-імідазо[1,2-а]азепінію **6**

До розчину 2.56 г (0.01 моль) мета-трифторметиланіліна **2** в 80 мл етилацетату при перемішуванні додають 2.29 г (0.01 моль) α -бром-4-метоксиацетофенону. Реакційну суміш кип'яють зі зворотним холодильником 2 години. Після охолодження осад відфільтровують, промивають етилацетатом, сушать.

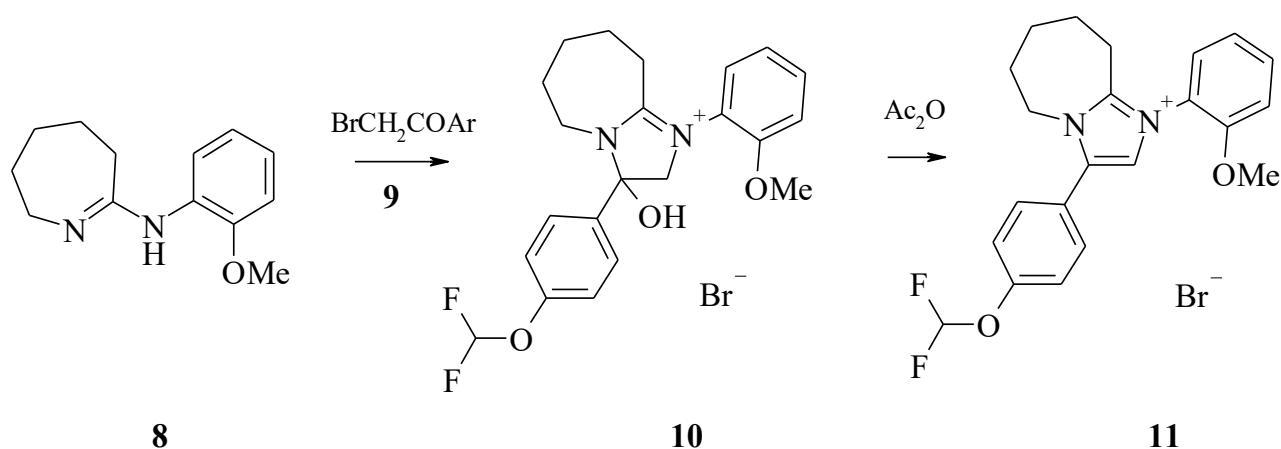
Вихід – 3.25 г (67%). $T_{пл} = 200-201$ °С. Спектр ПМР, ДМСО, ТМС: 1.62-1.81 (м, 6Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) б 2.76 (м, 2Н, CH_2), 3.29 (м, 2Н, CH_2), 3.81 (с, 3Н, OCH_3), 4.40 та 4.64 (д-д, 2Н, CH_2), 7.05 та 7.68 (д-д, 4Н, C_6H_4), 7.86 – 8.06 (м, 4Н, C_6H_4), 8.12 (с, 1Н, OH)

Синтез броміду 3-гідрокси-3-тіофен-2-іл-1-(3-трифторметилпеніл)-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3H-імідазо[1,2-a]азепінію 7.

До розчину 2.56 г (0.01 моль) мета-трифторметиланіліна **2** в 80 мл етилацетату при перемішуванні додають 2.05 г (0.01 моль) 2-(2-бромацетил)тіофену. Реакційну суміш кип'яють зі зворотним холодильником 2 години. Після охолодження осад відфільтровують, промивають етилацетатом, сушать.

Вихід – 2.53 г (55%). $T_{пл} = 259-260$ °С. Спектр ПМР, ДМСО, ТМС: 1.63-1.84 (м, 6Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.75 (м, 2Н, CH_2), 3.27 (м, 2Н, CH_2), 4.37 та 4.61 (д-д, 2Н, CH_2), 7.53 – 8.04 (м, 7Н, $\text{C}_4\text{H}_3\text{S} + \text{C}_6\text{H}_4$), 8.10 (с, 1Н, OH)

Синтез броміду 3-гідрокси-3-(4-дифлуорометоксифеніл)-1-(2-метоксифеніл)-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3H-імідазо[1,2-a]азепінію 10

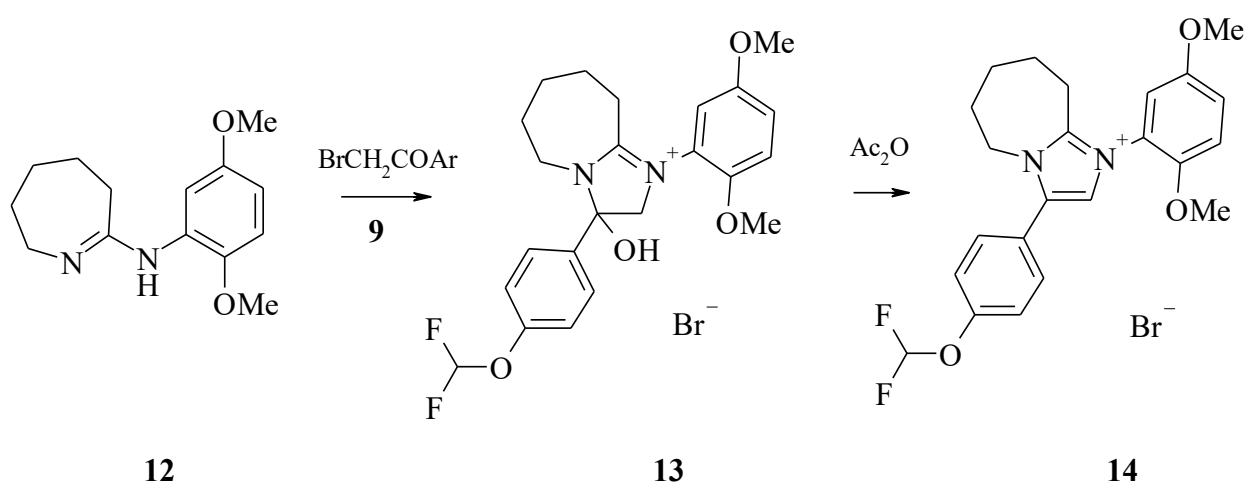


До розчину 2.18 г (0.01 моль) (орто-метоксифеніл)-(4,5,6,7-тетрагідро-3H-азепін-2-іл)-аміну **8** в 80 мл етилацетату при перемішуванні додають 2,65 г

(0.01 моль) α -бромо-4-діфлуорометоксифенілацетофенону. Реакційну суміш кип'яють зі зворотним холодильником 2 години. Після охолодження осад відфільтровують, промивають етилацетатом, сушать.

Вихід – 2.85 г (59%). $T_{пл} = 154-155$ °С. Спектр ПМР, ДМСО, ТМС: 1.59-1.80 (м, 6H, CH₂ CH₂ CH₂), 2.59 - 2.69 (м, 2H, CH₂), 3.35 (м, 2H, CH₂), 3.93 (с, 3H, OCH₃), 4.28 та 4.40 (д-д, 2H, CH₂), 7.10 – 7.78 (м, 9H, ароматичні протони), 8.21 (с, 1H, OH)

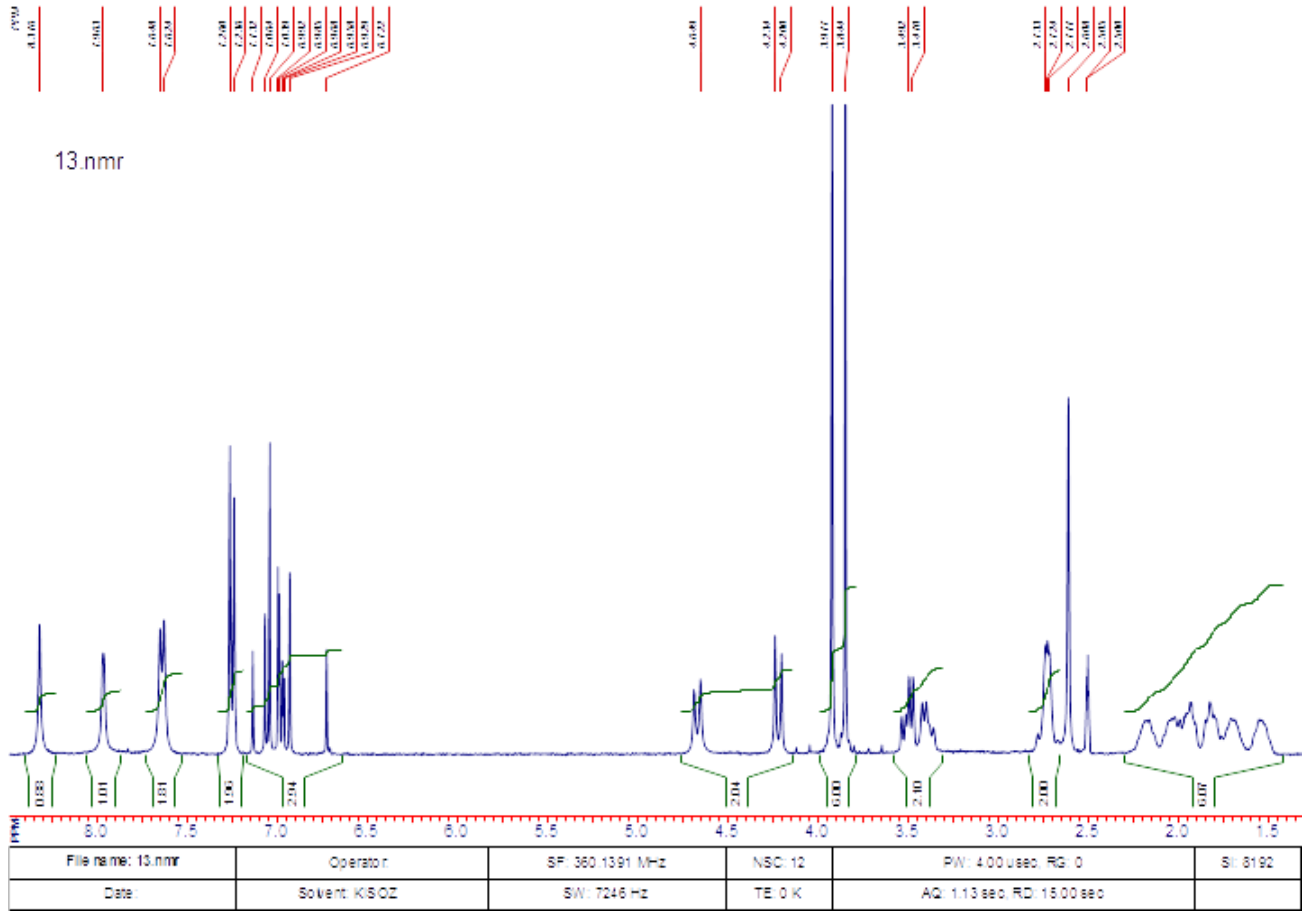
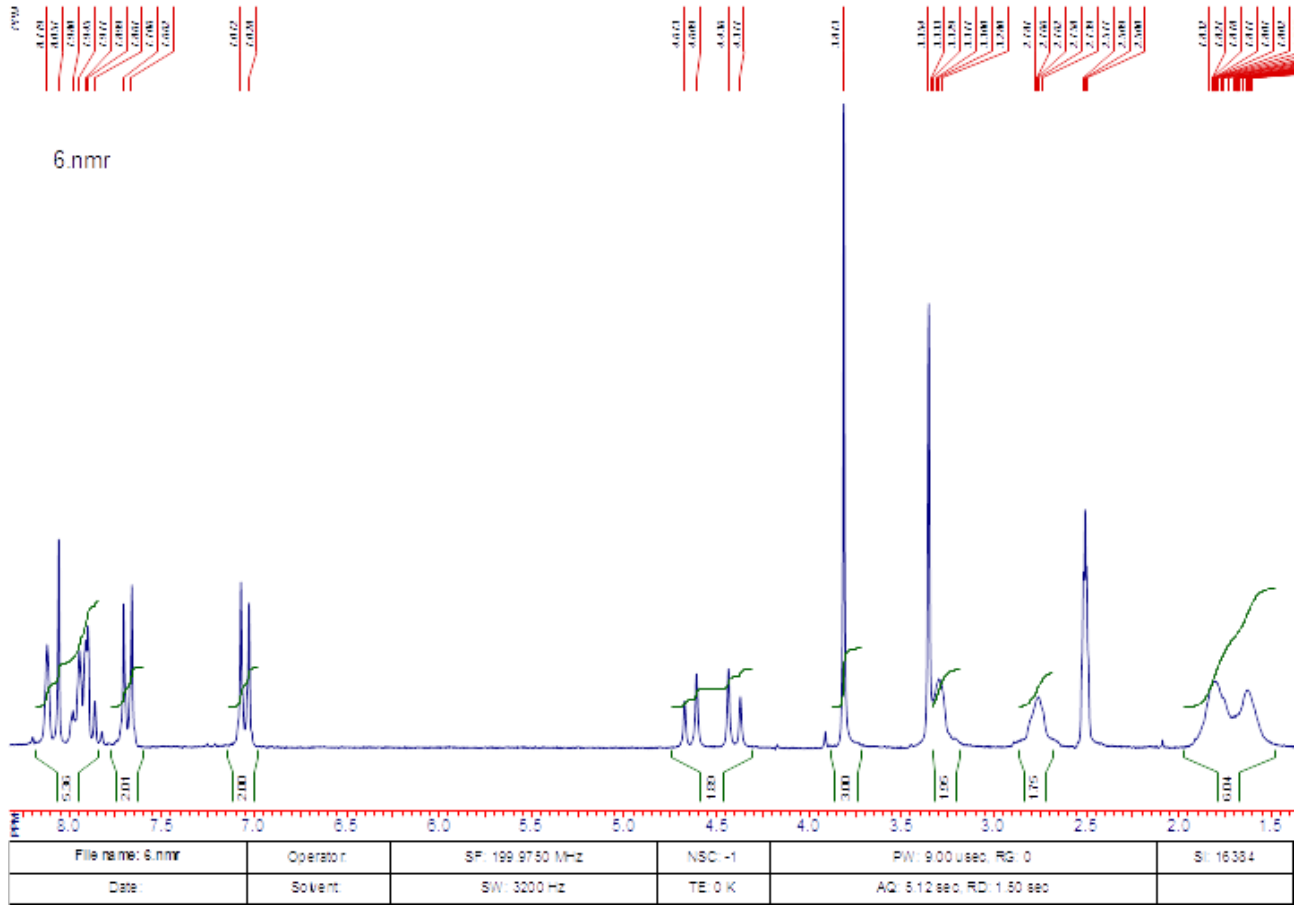
Синтез броміду 3-гідрокси-3-(4-діфлуорометоксифеніл)-1-(2,5-диметоксифеніл) -2,5,6,7,8,9-гексагідро-3H-імідазо[1,2-а]азепінію 13



До розчину 2.48 г (0.01 моль) (2,5-діметоксифеніл)-(4,5,6,7-тетрагідро-3H-азепін-2-іл)-аміну **12** в 80 мл етилацетату при перемішуванні додають 2.65 г (0.01 моль) α -бромо-4-діфлуорометоксифенілацетофенону. Реакційну суміш кип'яють зі зворотним холодильником 2 години. Після охолодження осад відфільтровують, промивають етилацетатом, сушать.

Вихід – 2.61 г (51%). Спектр ПМР, ДМСО, ТМС: 1.55-2.18 (м, 6H, CH₂ CH₂ CH₂), 2.73 (м, 2H, CH₂), 3.40 – 3.51 (м, 2H, CH₂), 3.84 (с, 3H, OCH₃), 3.92 (с, 3H, OCH₃), 4.22 та 4.67 (д-д, 2H, CH₂), 6.72 – 7.96 (м, 8H, ароматичні протони), 8.32 (с, 1H, OH)

Спектри додаються синтезованим сполукам бромід 3-гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-1-(3-трифлуорометилфеніл)-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3H-імідазо[1,2-а]азепінію **6** та бромід 3-гідрокси-3-(4-діфлуорометоксифеніл)-1-(2,5-диметоксифеніл) -2,5,6,7,8,9-гексагідро-3H-імідазо[1,2-а]азепінію **13**



Отже, в заключення експериментальної частини були розроблені методики синтезу 1,3-діарил-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо[1,2-а] азепінієвих солей та доведено їх структуру ЯМР-спектроскопією.

РОЗДІЛ ІІІ

БІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1 Протівірусна дія 1,3-діарил-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо[1,2-а]азепінієвих солей. Безструктурний білок NSP13

Ці сполуки синтезували з метою і провели теоретичну можливість їх як мішень вірусів SARS-CoV-2. У вірусі SARS-CoV-2 був виявлений безструктурний білок 13 (NSP13) - це геліказа. Цей фермент важливий для реплікації вірусів та проліферації клітин. Тому NSP13 вважається потенційною мішенню для розвитку протівірусних агентів. [50,51].

NSP13 – це безструктурний білок під назвою геліказа. Даний фермент важливий для реплікації вірусів та проліферації клітин. Вважається, що інгібування цієї мішені може погіршити метаболізм вірусу, не впливаючи на нормальні клітини [52].

Після зараження клітин-господарів CoV збирають багатовідділений комплекс РНК-синтезу з вірусних неструктурних білків (NSP), відповідальних за реплікацію та транскрипцію вірусного геному [53]. Серед 16 відомих білків CoV NSP, геліказа NSP13 є критичним компонентом для реплікація вірусу та має найвищу збереженість послідовностей у сімействі CoV, підкреслюючи їх значення для життєздатності вірусів. Таким чином, цей життєво важливий фермент є перспективною мішенню для розробки ліків проти CoV [54,55,56].

На сьогоднішній день не існує атомної структури SARS-CoV-2 NSP13, і жоден з існуючих опублікованих структурних гомологів не підходить для молекулярного докінгового аналізу. Дві доступні кристалічні структури аро-NSP13 отримані з SARS-CoV (6JYT) та MERS-CoV (5WWP) [57]. І 6JYT, і 5WWP містять дві однакові ланцюги у своїй кристалічній решітці: S1A та S1B, або M1A та M1B відповідно [58]. Основна різниця між двома структурами NSP13 пов'язана з циклом 333–353 домену Rec1A, який взаємодіє з доменом 1B, який відсутній у M1A через високу динаміку. RMSD між M1B і S1A зменшується з 1,57 до 0,64 Å при виключенні цього циклу [59]. M1A та M1B мають більшу різницю у своїх орієнтаціях Rec1A – Rec2A, ніж у S1A, S1B та

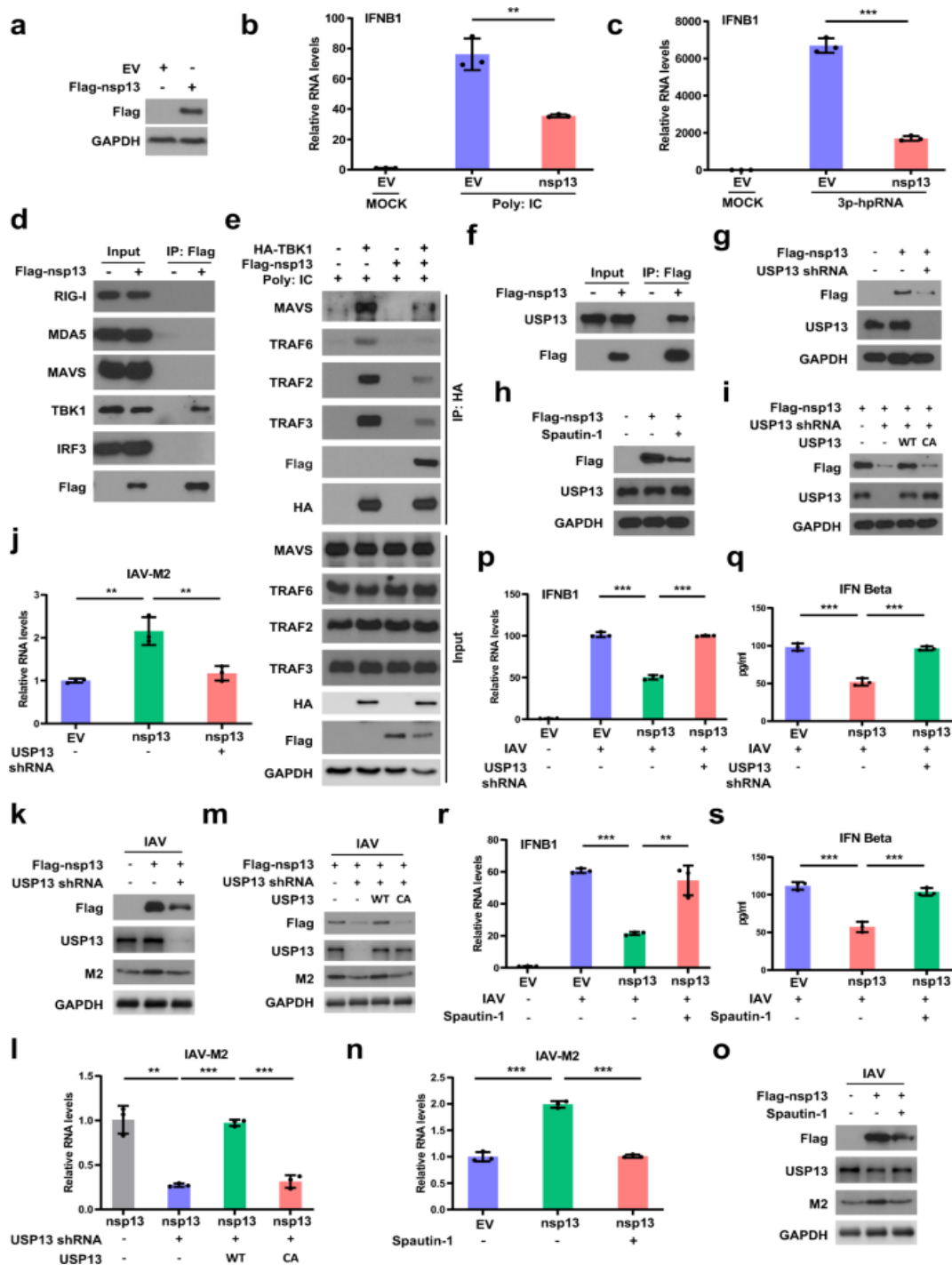
M1B. Домени CH та Stalk подібні (RMSD <1 Å), тоді як орієнтація нуклеотидно-зв'язуючих доменів (Rec1A та Rec2A) змінюється щодо них. Домени 1B серед S1A, S1B та M1B подібні, крім циклів 202–208, які взаємодіють із доменом Rec2A. Домени Rec2A подібні, за винятком С-кінця та кількох гнучких циклів. Здається, домен Rec2A є внутрішньо гнучким із кристалографічними, внутрішньовидовими А / В доменами, що мають більші RMSD, ніж міжвидові домени Rec2A. Ця очевидна структурна динаміка структур NSP13 підкреслює цінність використання шаблонів високоеластичної гелікази в багатьох конформаціях, одна з яких може бути кращою мішенню для інгібіторів високої спорідненості. Тому було створено серію моделей гомології SARS-CoV-2 NSP13 у його апо- або субстратно-зв'язаних станах і виконали стикувальний *in-silico*, високопродуктивний віртуальний скринінг (HTvS), використовуючи всі ці моделі для пошуку потенційного SARS інгібітори CoV-2. Враховуючи терміновість пандемії COVID-19, увагу зосереджено на націлюванні на сайт, що зв'язує АТФ NSP13, затвердженими препаратами для людського використання.

Геліказа SARS-CoV-2 NSP13 поділяє 99,8% ідентичності послідовності гелікази SARS-CoV NSP13 лише з однією різницею залишків. Кристалічна структура SARS NSP13 гелікази була вирішена в його апостані за дозволеної роздільної здатності 2,8 Å. Кристалографічний асиметричний блок містить два ланцюги NSP13 (S1A та S1B), що дає змогу побачити внутрішню гнучкість цієї гелікази. Ця кристалічна структура була б ідеальним кандидатом для віртуального скринінгу, оскільки як модель гомології вона відрізняється від SARS-CoV-2 NSP13 лише однією амінокислотою I570 V, яка знаходиться подалі від АТФ- та РНК-зв'язуючих місць. Однак уважне вивчення місця зв'язування АТФ у цій структурі виявило кілька проблем [60].

Неструктурний білок 13 (NSP13) SARS-CoV-2 викрадає деубіквітіназу господаря USP13, щоб стабілізувати себе та протидіяти противірусному імунному відповіді господаря. а НЕК293Т трансфікували порожнім вектором (EV) або Flag-nsp13. Потім клітини лізували і промокали зазначеними

антитілами. **b** Рівні IFN- β РНК у контрольних та експресуючих NSP13 клітинах, трансфікованих Poly: IC протягом 8–12 год, аналізували за допомогою qRT-PCR. **c** Клітини контролю та експресії NSP13 трансфікували 3p-hpRNA протягом 8–12 год, а потім збирали для аналізу рівня IFN- β РНК за допомогою qRT-PCR. **d** HEK293T трансфікували EV або Flag-nsp13. Потім клітини лізували та імунопреципітували агарозними кульками проти Flag. Намистини варили і зондували із зазначеними антитілами. **e** Контроль та експресії NSP13 трансфікували HA-TBK1 та обробляли Poly: IC. Потім клітини лізували та імунопреципітували агарозними кульками проти HA. Намистини варили та аналізували із зазначеними антитілами. **f** A549 трансфікували Flag-nsp13 з подальшим аналізом імунопреципітації. Взаємодія nsp13 та USP13 було виявлено вестерн-блот. **g** Експресія NSP13 у контролі або нокдауні клітин A549 USP13 була виявлена за допомогою Вестерн-блот. **h** Вестерн-блот-аналіз експресії NSP13 у клітинах A549, оброблених спаутином-1. **i** Експресія NSP13 у клітинах A549 з нокдауном USP13, що реекспресують зазначені конструкції, була виявлена вестерн-блот. **j, k** NSP13, що експресують A549, клітини, стабільно експресуючі USP13 shRNA, були інфіковані вірусом грипу A / PR / 8/34. Рівні M2 РНК (**j**) та білка (**k**) у клітинах аналізували за допомогою qRT-PCR та Вестерн-блот, відповідно. **l, m** клітин A549, що експресують зазначені конструкції, інфікували вірусом грипу A / PR / 8/34, а потім збирали для виявлення рівнів РНК (**l**) та білка (**m**) M2 методом qRT-PCR та імуноблотингом, відповідно. **n – o** Контроль та клітини A549, що експресують NSP13, обробляли спаутином-1, а потім інфікували вірусом грипу A / PR / 8/34. Рівні M2 РНК (**n**) та білка (**o**) у клітинах досліджували за допомогою qRT-PCR та Вестерн-блот, відповідно. **p, q** NSP13, що експресують A549, клітини, стабільно експресуючі USP13 shRNA, були інфіковані вірусом грипу A / PR / 8/34. Рівні РНК (**p**) та білка (**q**) IFN- β у клітинах були виявлені за допомогою qRT-PCR та ELISA відповідно. **r, s** Control і NSP13, що експресують A549, клітини, оброблені спаутином-1, були інфіковані вірусом грипу A / PR / 8/34. Рівні IFN- β РНК (**r**) та білка (**s**) у клітинах досліджували за допомогою qRT-PCR та ELISA

відповідно. Дані представлені як середнє значення \pm SEM з трьох незалежних експериментів. Значення p визначали за допомогою двостороннього неспареного t -тесту (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$) [61].



Щоб зрозуміти механізм розмотування та/або транслокації нуклеїнової кислоти за допомогою NSP13, потрібно визначити кінетичні параметри, пов'язані з механізмом реакції, такі як швидкість розмотування, напрямок зміщення, розмір кроку та стехіометрія зв'язку АТФ [62]. Раніше основна біохімічна характеристика NSP13 показала, що NSP13 може розмотувати як

дволанцюжкову ДНК, так і РНК у напрямку 5'-3', а також може гідролізувати всі трифосфати дезоксирибонуклеотидів та рибонуклеотидів [63, 64]. Ці дослідження були проведені з використанням конструкцій NSP13, які були злиті з білком, що зв'язує мальтозу (MBP-NSP13), і гексагістидином (H6-NSP13). Додаткові дослідження продемонстрували, що амплітуда розмотування ДНК за допомогою H6-nsp13 зростає при збільшенні 5'-звису, що містить субстрати ДНК [65]. Ці дані вдосконалили розуміння функції NSP13, але вони не стосуються ключових механістичних деталей, таких як кінетичний розмір кроку, швидкість розмотування нуклеїнової кислоти та стехіометрія зв'язування АТФ. Тут представлено мінімальний кінетичний механізм nsp13 [66,67].

Оскільки NSP13 має 26 залишків цистеїну, 14 з яких є висококонсервативними [63] і, ймовірно (принаймні для деяких з них) братимуть участь у дисульфідних зв'язках, було висунуто гіпотезу, що якщо експресується білок в еукаріотичній експресійній системі, його буде краще скласти і більш активний, ніж той, що виражається в бактеріях. Таким чином, було підготовлено GST-nsp13 із використанням системи експресії бакуловірусу, і ця конструкція в основному була використана для детальної характеристики кінетики розмотування нуклеїнової кислоти геліказою SARS-CoV, але також було проведено аналогічні аналізи з MBP-nsp13 та H6-nsp13 та порівняно їх з GST-nsp13, щоб переконатись, що не вимірювався артефакт, пов'язаний з GST. Було виявлено, що GST-nsp13 був значно активнішим, ніж інші варіанти, і мав активність, порівнянну з іншими геліказами [68]. У цій характеристиці ферментів використовують як субстрати РНК, так і ДНК, оскільки біологічна роль SARS-CoV NSP13, як очікується, буде розмотування субстрату РНК. Більше того, було визначено вплив NSP12 на механізм NSP13. Ці дані демонструють, що незалежно від типу зливої мітки або використання субстрату, геліказна активність NSP13 посилюється у присутності NSP12, що свідчить про те, що ці білки також взаємодіють у функціональному комплексі реплікації і що їх взаємодія сприяє ефективності вірусної реплікації. Наведені результати дозволяють провести механістичне порівняння з іншими вірусними

або еукаріотичними геліказами і створити основу для вивчення інтригуючих еволюційних відносин між геліказами від недовірусів та іншими групами позитивних чутливих РНК-вірусів [69,70].

В рамках міжнародної програми E4C (Exscalate4CoV), укладеної між Інститутом фармакології та токсикології НАМН України та Європейським науковим консорціумом, 3-гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-1-(3-трифторметилпеніл)-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3*H*-імідазо[1,2-а]азепін-1-іум бромід 6 та 3-гідрокси-3-тіофен-2-іл-1-(3-трифторметилпенніл)-2,5,6,7,8,9-гексагідро-3*H*-імідазо[1,2-а]азепін-1-іум бромід 7 тестували на одну з мішеней гелікази вірусу SARS-CoV2 NSP13.

Було встановлено, що максимальна енергія зв'язку сполуки 7 з геліказою NSP13 вірусу SARS Cov 2 становить 5,38 ккал/моль. У той же час енергія зв'язування сполуки 6 з геліказою NSP13 вірусу SARS-CoV-2 становить 0 ккал/моль. [50, 51]

Досліджуючи противірусну активність 1,3-діарил-6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-імідазо[1,2-а]азепінієвих солей щодо вірусу SARS-CoV-2 встановлено, що відбувається інгібування мішені NSP13 – безструктурний білок геліказа. Тому 1,3-діарил-6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-імідазо[1,2а]азепінієві солі є перспективними речовинами для створення противірусних лікарських препаратів.

ВИСНОВКИ

1. Зроблено огляд наукової літератури з теми дипломної роботи;
2. Проведено дослідження деяких властивостей синтезованих сполук;
3. Проаналізовано одержані результати щодо противірусної ефективності синтезованих сполук;
4. Матеріали дипломної роботи доповідалися та були обговорені на Міжнародній науково-практичній дистанційній конференції «Сучасні аспекти створення лікарських засобів» та на V Міжнародній науково-практичній Інтернет – конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії».
5. Матеріали дипломної роботи можуть бути використані для проведення факультативних занять з хімії в закладах середньої освіти.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика [Электронный ресурс] / [В. В. Никифоров, Л. В. Колобухина, С. В. Сметанина та ін.] // Москва. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: https://bashgmu.ru/upload/2_5233589981443786589.pdf.
2. Чоп'як В. Пандемія COVID-2019: імунологічні аспекти [Електронний ресурс] / В. Чоп'як // Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: <https://mspsss.org.ua/index.php/journal/article/download/277/309/>.
3. РОЛЬ РИНОВИРУСОВ И КОРОНАВИРУСОВ В ЭТИОЛОГИИ ОРВИ [Электронный ресурс] / [С. А. Лободанов, А. А. Никонова, Г. М. Подухина та ін.] // Москва. – 2011. – Режим доступу до ресурсу: https://www.researchgate.net/publication/279169733_Role_of_Rhinovirus_and_Coronavirus_in_Etiology_of_ARI_in-Russian.
4. ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ з COVID-19 НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ [Електронний ресурс] / [М. А. Андрейчин, Н. А. Ничик, Н. Г. Завіднюк та ін.] // Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/inf-patol/article/view/11548/10966>.
5. "Definition of Coronavirus by Merriam-Webster". Merriam-Webster. Archived from the original on 2020-03-23.
6. "Il était une fois les coronavirus". Réalités Biomédicales (in French). 2020-03-27.
7. Knapp, Alex. "The Secret History Of The First Coronavirus". Forbes.
8. Широбоков В. П. КОРОНАВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ У ЛЮДИНИ [Електронний ресурс] / В. П. Широбоков, В. А. Понятовський // Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/inf-patol/article/view/11284/10734>.
9. Vassilara, F., Spyridaki, A., Pothitos, G., Deliveliotou, A., & Papadopoulos, A. (2018). A rare case of human Coronavirus 229E associated with acute respiratory distress syndrome in a healthy adult. *Case Reports in Infectious Diseases*, 2018, 1-4.

10. Williams S. A Brief History of Human Coronaviruses [Електронний ресурс] / S. Williams // THE SCIENTIST. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.the-scientist.com/news-opinion/a-brief-history-of-human-coronaviruses-67600>.
11. Severe acute respiratory syndrome. [Електронний ресурс] // WHO. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.emro.who.int/health-topics/severe-acute-respiratory-syndrome/>
12. Roos, Robert (25 September 2013). UK agency picks name for new coronavirus isolate (Report). University of Minnesota, Minneapolis, MN: Center for Infectious Disease Research & Policy (CIDRAP).
13. "How threatening is the new coronavirus?". BBC. 24 September 2012. Retrieved 27 September 2012.
14. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. The species Severe acute respiratory syndromerelated coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2// Nature Microbiology. - 2020. - Vol. 5 (4). - P. 536-544.
15. Medical Microbiology Virology Immunology=Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: a textbook for English-speaking students of higher medical schools: translation from ukr. Published / T.V. Andrianova, V.V. Bobyr, V.V. Danyleichenko, etc.; Ed. by V.P. Shyrobokov. – Vinnytsia: Nova Knyha, 2019. – 744 p.
16. Tang, T., Bidon, M., Jaimes, J., Whittaker, G., & Daniel, S. (2020). Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development. Antiviral Research, 178, 104792.
17. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding [Електронний ресурс] / Lu, R., Zhao, X., Li, J. // The Lancet. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30251-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30251-8/fulltext).
18. Uncanny similarity of unique inserts in the 2019-nCoV spike protein to HIV-1 gp120 and Gag [Електронний ресурс] / [P. Pradhan, A. Kumar Pandey, A. Mishra та ін.] //

- Preprint first posted online. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.30.927871v1>.
19. Задорожна В. І. КОРОНАВІРУС 2019-nCoV: НОВІ ВИКЛИКИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ТА ЛЮДСТВУ [Електронний ресурс] / В. І. Задорожна, Н. П. Винник // НАМН. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: <http://amnu.gov.ua/koronavirus-2019-ncov-novi-vyklyky-ohoroni-zdorov-ya-ta-lyudstvu/>.
 20. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veerler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020 Mar 6. doi:10.1016/j.cell.2020.02.058.
 21. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Yu., Yankovskaya Y.D., Burova S.V. New Coronavirus Infection (Covid-19): Clinical and Epidemiological Aspects. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(2):87-93. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93>
 22. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immunopathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2020 Mar 5. doi:10.1016/j.jpha.2020.03.001.
 23. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269–271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0.
 24. МАЛІЙ В. П. Клініка та ускладнення коронавірусної хвороби COVID-19 з елементами патогенезу / В. П. МАЛІЙ, І. В. АНДРУСОВИЧ. // МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ. – 2020. – №3. – С. 72–79.
 25. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – P. 507-513.
 26. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [Електронний ресурс] / [W. Guan, Z. Ni, Y. Hu та ін.] // medRxiv. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.06.20020974v1>.

27. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, F. Zhu, X. Liu [et al.] // JAMA. – 2020. Published online February 7.
28. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 497-506.
29. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) [Електронний ресурс] // China CDC Weekly. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>.
30. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS- 5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease [Електронний ресурс] / [M. L. Agostini, E. L. Andres, A. C. Sims та ін.] // mBio. – 2018. – Режим доступу до ресурсу: <https://mbio.asm.org/content/9/2/e00221-18>.
31. First case of 2019 novel coronavirus in the United States [Електронний ресурс] / [M. L. Holshue, C. DeBolt, S. Lindquist та ін.] // N. Engl. J. Med. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.26.919985v2.3>
32. Predicting commercially available antiviral drugs that may act on the novel coronavirus (2019-nCoV), Wuhan, China through a drug-target interaction deep learning model [Електронний ресурс] / [B. R. Beck, B. Shin, Y. Choi та ін.] // bioRxiv. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.31.929547v1>.
33. Jiang S. An emerging coronavirus causing pneumonia outbreak in Wuhan, China: calling for developing therapeutic and prophylactic strategies / S. Jiang, L. Du, Z. Shi // Emerging Microbes & Infections. – 2020. – Vol. 9(1). – P. 275-277.
34. N-(31N-(31-Хлор-41-метилфеніл)-N1-(31-фторфеніл)-6-морфолін-4-іл-[1,3,5]триазин-2,4-діамін, що проявляє антивірусну активність щодо вірусу Middle East Coronavirus (HCoV-EMC) -Хлор-41-метилфеніл)-N1-(31-фторфеніл)-6-морфолін-4-іл-[1,3,5]триазин-2,4-діамін, що проявляє антивірусну активність щодо вірусу Middle East Coronavirus (HCoV-EMC) : пат. № 108401

- Україна : С07D 253/065 С07D 295/00 (2013.01). № № u 2016 01110 ; заявл. 09.02.2016 ; опубл. 11.07.2016, Бюл. № 13. 6 с.
35. N-(31-Хлор-41-метилфеніл)-N1-(31-фторфеніл)-6-морфолін-4-їл-[1,3,5]триазин-2,4-діамін, що проявляє антивірусну активність щодо вірусу Middle East Coronavirus (HCoV-EMC) : пат. № 116386 Україна : С07D 253/065 С07D 295/00 (2013.01). № а 2016 01111 ; заявл. 09.02.2016 ; опубл. 12.03.2018, Бюл. № 5. 6 с.
36. Гідрохлориди 2,4-диморфоліно-6-ариламіно-1,3,5-триазинів, що проявляють антивірусну активність по відношенню до коронавірусу атипової пневмонії SARS : пат. № 118684 Україна: С07D251/00 А61P11/00. № u 2017 00320 ; заявл. 12.01.2017 ; опубл. 28.08.2017, Бюл. № 16. 7 с.
37. Застосування гідрохлоридів 2,4-диморфоліно-6-ариламіно-[1,3,5]триазинів, як таких, що проявляють антивірусну активність відносно коронавірусу атипової пневмонії SARS : пат. № 118704 Україна : С07D 251/54, А61К 31/53, С07D 413/14, А61К 31/5377. № а 2017 00319 ; заявл. 12.01.2017 ; опубл. 25.02.2019, Бюл. № 4. 7 с.
38. N-(3,4-дихлорфеніл)-N1-(41-етилфеніл)-6-морфолін-4-їл-1,3,5]триазин-2,4-діамін, що проявляє антивірусну активність щодо вірусу Middle East Coronavirus (HCoV-EMC) : пат. № 134396 Україна : С07D 253/065 295/00. № u 2018 12954 ; заявл. 27.12.2018 ; опубл. 10.05.2019, Бюл. № 9. 7 с.
39. Гідрохлориди 6-морфолін-4-їл-N-(41-R-феніл)-N1-(мета-толіл)-[1,3,5]триазин-2,4-діамінів, що проявляють противірусну активність відповідно до вірусів штаму California/07/2009 та атипової пневмонії SARS : пат. № 122187 Україна : С07 D 251/54 (2006.01). № а 2019 00404 ; заявл. 15.01.2019 ; опубл. 25.09.2020, Бюл. № 18. 9 с.
40. The different types of COVID-19 vaccines [Електронний ресурс] // World Health Organization. – 2021. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>.
41. Sinopharm COVID-19 Vaccine (BBIBP-CorV) [Електронний ресурс] // Precision vaccinations. – 2021. – Режим доступу до ресурсу:

<https://www.precisionvaccinations.com/vaccines/sinopharm-covid-19-vaccine-bbibrp-covv>.

42. Sputnik V Vaccine [Электронный ресурс] // Precision vaccinations. – 2021. – Режим доступа до ресурсу: <https://www.precisionvaccinations.com/vaccines/sputnik-v-vaccine>
43. Moderna COVID-19 Vaccine [Электронный ресурс] // Precision vaccinations. – 2021. – Режим доступа до ресурсу: <https://www.precisionvaccinations.com/vaccines/moderna-covid-19-vaccine-mrna-1273>
44. EpiVacCorona Vaccine [Электронный ресурс] // Precision vaccinations. – 2021. – Режим доступа до ресурсу: <https://www.precisionvaccinations.com/vaccines/epivaccorona-vaccine>
45. CoronaVac COVID-19 Vaccine [Электронный ресурс] // Precision vaccinations. – 2021. – Режим доступа до ресурсу: <https://www.precisionvaccinations.com/vaccines/coronavac-covid-19-vaccine>
46. Covaxin COVID-19 Vaccine [Электронный ресурс] // Precision vaccinations. – 2021. – Режим доступа до ресурсу: <https://www.precisionvaccinations.com/vaccines/covaxin-covid-19-vaccine>
47. McCallum K. Post-COVID Syndrome: What Should You Do If You Have Lingering COVID-19 Symptoms? [Электронный ресурс] / К. McCallum // Houston methodist. – 2020. – Режим доступа до ресурсу: <https://www.houstonmethodist.org/blog/articles/2020/nov/post-covid-syndrome-what-should-you-do-if-you-have-lingering-covid-19-symptoms/>.
48. Long-term effects of coronavirus (long COVID) [Электронный ресурс] // NHS – Режим доступа до ресурсу: <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/long-term-effects-of-coronavirus-long-covid/>.
49. Платэ А. Ф. Синтезы органических препаратов / А. Ф. Платэ, Б. А. Казапский. – Москва: Иностранной литературы.
50. Demchenko S. A. Search for NSP13 helicase inhibitors active against SARS-CoV-2 virus among 1,3- diaryl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[1,2-a]azepin-1-ium bromide

- derivatives / S. A. Demchenko, V. Siryk, Y. A. Fedchenkova. // V Міжнародна науково-практична інтернет – конференція НФаУ. – 2020. – С. 17.
51. Demchenko S. A. Search for NSP13 helicase inhibitors active against SARS-CoV-2 virus among 1,3- diaryl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[1,2-a]azepin-1-ium bromide derivatives / S. A. Demchenko, V. Siryk, Y. A. Fedchenkova. // Міжнародна науково-практична дистанційна конференція НФаУ. – 2021.
52. YOUTH PHARMACY SCIENCE. // НФаУ, Харків. – 2021. – С. 11.
53. Fung, T. S.; Liu, D. X. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu. Rev. Microbiol.* 2019, 73, 529– 557
54. Adedeji, A. O.; Singh, K.; Calcaterra, N. E.; DeDiego, M. L.; Enjuanes, L.; Weiss, S.; Sarafianos, S. G. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Replication Inhibitor That Interferes with the Nucleic Acid Unwinding of the Viral Helicase. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, 56 (9), 4718– 4728
55. Yu, M.-S.; Lee, J.; Lee, J. M.; Kim, Y.; Chin, Y.-W.; Jee, J.-G.; Keum, Y.-S.; Jeong, Y.-J. Identification of Myricetin and Scutellarein as Novel Chemical Inhibitors of the SARS Coronavirus Helicase, Nsp13. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, 22 (12), 4049– 4054
56. Adedeji, A. O.; Sarafianos, S. G. Antiviral Drugs Specific for Coronaviruses in Preclinical Development. *Curr. Opin. Virol.* 2014, 8, 45– 53
57. Jia, Z.; Yan, L.; Ren, Z.; Wu, L.; Wang, J.; Guo, J.; Zheng, L.; Ming, Z.; Zhang, L.; Lou, Z. Delicate Structural Coordination of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Nsp13 upon ATP Hydrolysis. *Nucleic Acids Res.* 2019, 47 (12), 6538– 6550
58. Hao, W.; Wojdyla, J. A.; Zhao, R.; Han, R.; Das, R.; Zlatev, I.; Manoharan, M.; Wang, M.; Cui, S. Crystal Structure of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Helicase. *PLoS Pathog.* 2017, 13 (6), e1006474
59. Ye, J.; Osborne, A. R.; Groll, M.; T. A Rapoport RecA-like Motor ATPases—Lessons from Structures. *Biochim. Biophys. Acta, Bioenerg.* 2004, 1659 (1), 1– 18


60. White M. A. Discovery of COVID-19 Inhibitors Targeting the SARS-CoV-2 Nsp13 Helicase / M. A. White, W. Lin, X. Cheng. // *J. Phys. Chem. Lett.* – 2020. – С. 9144–9151.
61. SARS-CoV-2 non-structural protein 13 (nsp13) hijacks host deubiquitinase USP13 and counteracts host antiviral immune response [Электронный ресурс] / [G. Guo, M. Gao, X. Gao та ін.] // *Signal Transduction and Targeted Therapy* volume. – 2021. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.nature.com/articles/s41392-021-00509-3>.
62. Lohman TM, Tomko EJ, Wu CG. Non-hexameric DNA helicases and translocases: mechanisms and regulation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9:391–401.
63. Ivanov KA, Thiel V, Dobbe JC, van der Meer Y, Snijder EJ, et al. Multiple enzymatic activities associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus helicase. *J Virol.* 2004;78:5619–5632.
64. Tanner JA, Watt RM, Chai YB, Lu LY, Lin MC, et al. The severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus NTPase/helicase belongs to a distinct class of 5' to 3' viral helicases. *J Biol Chem.* 2003;278:39578–39582.
65. Lee NR, Kwon HM, Park K, Oh S, Jeong YJ, et al. Cooperative translocation enhances the unwinding of duplex DNA by SARS coronavirus helicase nsP13. *Nucleic Acids Res.* 2010;38:7626–7636.
66. Lucius AL, Vindigni A, Gregorian R, Ali JA, Taylor AF, et al. DNA unwinding step-size of *E. coli* RecBCD helicase determined from single turnover chemical quenched-flow kinetic studies. *J Mol Biol.* 2002;324:409–428.
67. Eoff RL, Raney KD. Intermediates revealed in the kinetic mechanism for DNA unwinding by a monomeric helicase. *Nat Struct Mol Biol.* 2006;13:242–249.
68. Sims AC, Burkett SE, Yount B, Pickles RJ. SARS-CoV replication and pathogenesis in an in vitro model of the human conducting airway epithelium. *Virus Res.* 2008;133:33–44.
69. Levin MK, Wang YH, Patel SS. The functional interaction of the hepatitis C virus helicase molecules is responsible for unwinding processivity. *J Biol Chem.* 2004;279:26005–26012.

70. Ali JA, Lohman TM. Kinetic measurement of the step size of DNA unwinding by *Escherichia coli* UvrD helicase. *Science*. 1997;275:377–380.

Додатки

Додаток 1

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ
КАФЕДРА ЗАВОДСЬКОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ




*Матеріали
V Міжнародної науково-практичної
Інтернет - конференції*

**«Технологічні та біофармацевтичні аспекти
створення лікарських препаратів
різної направленості дії»**

**«TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL
ASPECTS OF DRUGS DEVELOPING WITH
DIFFERENT ORIENTATION OF ACTION»**

26 листопада 2020 року
м. Харків



Зміст

Create an extemporaneous soft medicinal form Abdelnabi Alaa M. Omar, Buryak M.V., Yarnykh T.G.	5
Computational screening of pharmacokinetics and toxicity of isothiourea derivative containing morpholine fragment Batura Yu.D., Yeromina H.O., Ieromina Z.G.	6
Iodometric determination of metoclopramide hydrochloride in tablets using potassium hydrogen peroxymonosulfate Blazheyevskiy M.Ye., Mozgova O.O., Moroz V.P.	7
Production of flavonoids with antioxidant properties by biotechnological "hairy" root culture of <i>Artemisia tilesii</i> wormwood Bohdanovych T. A., Matvieieva N. A.	9
Biotesting of ointment "Gumifarm" Chumak V.O., Stepchenko L.M., Kryva O.A.	10
Quantitative determination of phytosterins in the lipophilic extract Degtiareva E.A., Vyshnevskaya L.I., Harna S.V.	13
Search for NSP12 polymerase inhibitors active against for SARS-CoV-2 virus among 1-phenoxymethyl-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,4a-triazacyclopenta[<i>cd</i>]azulene derivatives Demchenko S. A., Ivashenko A. M., Sukhoveev V.V., Demchenko A.M.	14
Synthesis of 6,7,8,9-tetrahydro-5 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]azepine-3-thiol derivatives and their predicted activity against the SARS-Cov-2 virus Demchenko S. A., Palamarchuk Yu. O., Sukhoveev V.V., Demchenko A.M.	15
Search for NSP13 helicase inhibitors active against SARS-CoV-2 virus among 1,3-diaryl-6,7,8,9-tetrahydro-5 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]azepin-1-ium bromide derivatives Demchenko S. A., Siryk V., Yu. A. Fedchenkova	17

Додаток 2

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

СУЧАСНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Тези доповідей Міжнародної науково-практичної
дистанційної конференції, присвяченої
100-річчю кафедри аналітичної хімії НФаУ

16 квітня 2021 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2021

ЗМІСТ

STUDY OF SPECTRAL CHARACTERISTICS OF SULFAMETHOXAZOLE-PECTIN BY UV-SPECTROSCOPY	3
ABREKOVA N.N., ATAMURATOV F.N., ERGASHEVA S.M., TURABOEV SH.M., SAGDULLAEV B.T.	
QUANTITATIVE DETERMINATION OF THIOTRIAZOLIN BY ELECTROCHEMICAL METHODS IN PHARMACEUTICALS.....	4
AKHMEDOV E.YU., BRYZYTSKIY O.A., BLAZHEYEVSKIY M.YE.	
APPLICATION OF THE UV-SPECTROSCOPY METHOD FOR ANALYSIS OF GUANIDINE-CONTAINING PECTIN DERIVATIVES	6
AKHMEDOV O.R.	
SYNTHESIS OF 1,4-DIARYL-5,6,7,8-TETRAHYDRO-2a,4a-DIAZACYCLOPENTA[cd]AZULENE-2-CARBOETHOIC ACID ALLYLAMIDE AND MOLECULAR DOCKING WITH THE 3-CLPRO PROTEIN OF THE SARS-COV-2 VIRUS	7
BAHRIEIEVA OKSANA, DEMCHENKO SERGII	
SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF (+)-6-AMINOPENICILLANIC ACID	9
BLAZHEYEVSKIY M.YE., MOROZ V.P., KRYSKIV O.S., KARPOVA S.P.	
THE ANTIOXIDANT EFFECTS OF EXTRACT DERIVED FROM BEGONIA PSILOPHYLLA IRMSCH. LEAVES ON ANTIOXIDANT DEFENSE BIOMARKERS IN THE <i>IN VITRO</i> MODEL USING EQUINE BLOOD	11
BUYUN LYUDMYLA, TKACHENKO HALYNA, KURHALUK NATALIA, OPRYSHKO MARYNA, GYRENKO OLEKSANDR	
SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF SOME 2-(1-ALLYL-1H-TETRAZOL-5-YLSULFANYL)-N-ARYL-ACETAMIDES	14
CHABAN T.I., ARSHAD M., DRAPAK I.V., CHABAN I.G., MATYCHUK V.S.	
SEARCH FOR NSP13 HELICASE INHIBITORS ACTIVE AGAINST SARS-COV-2 VIRUS AMONG 1-(3-TRIFLUOROMETHYLPNENYL)-3-HYDROXY-3-R-2,5,6,7,8,9-HEXAHYDRO-3H-IMIDAZO[1,2-A] AZEPIN-1-IUM BROMIDE DERIVATIVES	16
DEMCHENKO S.A., SIRYK V., FEDCHENKOVA YU.A.	
SYNTHESIS AND PROPERTIES ALKYLDERIVATIVES OF 5-(((5-AMINO-1,3,4-THIADIAZOLE-2-YL)THIO)METHYL)-4-PHENYL-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIONE	18
FEDOTOV S.O., HOTSULIA A.S.	

SEARCH FOR NSP13 HELICASE INHIBITORS ACTIVE AGAINST SARS-COV-2 VIRUS AMONG 1-(3-TRIFLUOROMETHYLPNENYL)-3-HYDROXY-3-R-2,5,6,7,8,9-HEXAHYDRO-3H-IMIDAZO[1,2-A]AZEPIN-1-IUM BROMIDE DERIVATIVES

Demchenko S.A.¹, Siryk V.², Fedchenkova Yu.A.²

¹*Institute of Pharmacology and Toxicology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

²*Nizhyn Mykola Gogol State University, Nizhyn, Ukraine*

demcha.chem@gmail.com

Coronavirus disease (COVID-19) is an infectious disease caused by a newly discovered coronavirus.

Most people infected with the COVID-19 virus will experience mild to moderate respiratory illness and recover without requiring special treatment. Older people, and those with underlying medical problems like cardiovascular disease, diabetes, chronic respiratory disease, and cancer are more likely to develop serious illness.

The best way to prevent and slow down transmission is to be well informed about the COVID-19 virus, the disease it causes and how it spreads. Protect yourself and others from infection by washing your hands or using an alcohol based rub frequently and not touching your face.

The COVID-19 virus spreads primarily through droplets of saliva or discharge from the nose when an infected person coughs or sneezes, so it's important that you also practice respiratory etiquette.

As of April 12, 2021, the outbreak of the coronavirus disease (COVID-19) had spread to six continents, and over 2.9 million people had died after contracting the virus. Around 114 thousand of these deaths occurred in Italy.

The crisis is not over.

Approximately 215 countries and territories worldwide have been affected by the COVID-19 disease. The virus is still circulating at very high rates, and many countries have reintroduced lockdown rules to slow the spread recorded over the winter months. Furthermore, fresh travel restrictions have been implemented following the discovery of new variants, particularly those first identified in the UK and South Africa.

What are the symptoms of the virus? It can take up to 14 days for symptoms of the illness to start being noticed. The most commonly reported symptoms are a fever and a dry cough, leading to shortness of breath. The early symptoms are similar to other common viruses such as the common cold and flu. These illnesses spread more during cold months, but there is no conclusive evidence to suggest that temperature impacts the spread of the SARS-CoV-2 virus.

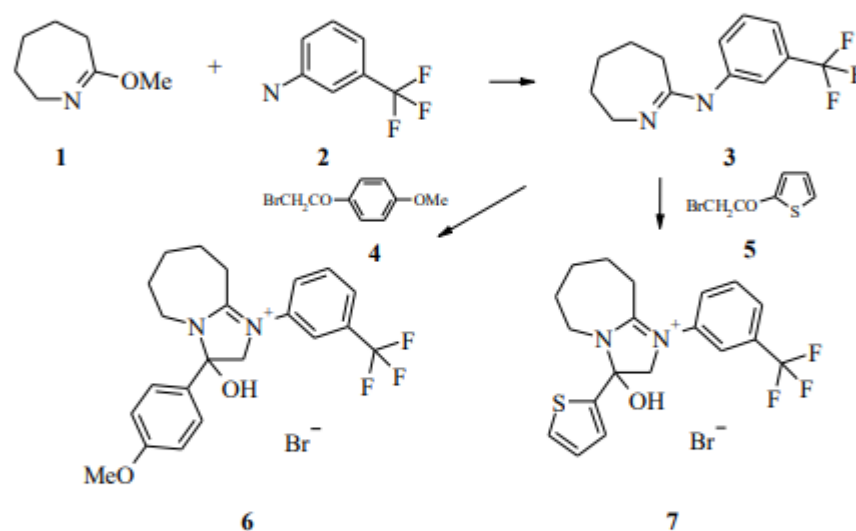
COVID-19 infections are increasing in Ukraine, with 15,031 new infections reported on average each day. That's 94% of the peak — the highest daily average reported on April 8.

There have been 1,861,105 infections and 37,301 coronavirus-related deaths reported in the country since the pandemic began.

In virus SARS-CoV-2 was detected structureless protein 13 (NSP13) - is helicase. This enzyme important for viral replication and cell proliferation. Therefore,

NSP13 is considered a potential target for the development of proviral agents. It is believed that inhibition of this target can impair the metabolism of the virus without affecting normal cells.

Condensation of 7-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepine **1** with 3-trifluoromethylphenylamine **2** led to (4,5,6,7-tetrahydro-3H-azepin-2-yl)-(3-trifluoromethylphenyl)-amine **3**. By boiling the latter in ethylacetate with α -bromo-4-methoxyacetophenone **4** or 2-bromo-1-thiophen-2-yl-ethanone **5** 1-(3-trifluoromethylphenyl)-3-hydroxy-3-*R*-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3*H*-imidazo[1,2-*a*]azepin-1-ium bromides **6** and **7** were isolated.



As part of the international program E4C (Exscalate4CoV), concluded between the Institute of Pharmacology and Toxicology of the NAMS of Ukraine and the European Scientific Consortium, 3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-1-(3-trifluoromethylphenyl)-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3*H*-imidazo[1,2-*a*]azepin-1-ium bromide **6** and 3-hydroxy-3-thiophen-2-yl-1-(3-trifluoromethylphenyl)-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3*H*-imidazo[1,2-*a*]azepin-1-ium bromide **7** were tested for one of the targets of the SARS Cov2 virus NSP13 helicase.

It was found that the maximum binding energy of compound **7** with the NSP13 helicase of the SARS Cov 2 virus is 5.38 kcal/mol. In the same time, binding energy of compound **6** with the NSP13 helicase of the SARS Cov 2 virus is 0 kcal/mol.

The authors are grateful to dr. Candida Manelfi (Computational Chemist - R&D Platforms & Services) for the computer calculations.