

Міністерство освіти і науки України
Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя
Факультет природничо-географічних і точних наук
Кафедра хімії та фармації

Освітньо-професійна програма:

Хімія, медична та фармацевтична хімія

Спеціальність: *102 Хімія*

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на здобуття освітнього ступеня магістр

Синтез та властивості нових похідних
6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]азепіну

студентки Паламарчук Юлії Олегівни

Науковий керівник: доктор фармакологічних наук,
професор Демченко Анатолій Михайлович

Рецензент – к.б.н., доцент Семініхін А. В.

Рецензент – д.х.н, професор,

завідувач кафедри хімії та фармації

НДУ ім. Миколи Гоголя Суховєєв В. В.

Допущено до захисту

Завідувач кафедри хімії та фармації

«14» грудня 2021 р. _____/В.В. Суховєєв/

Зміст

Вступ

РОЗДІЛ I. БУДОВА ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ АЗЕПІНІВ.

1.1. Характеристика будови та реакційної здатності азепінів та його похідних	7
1.2. Одержання азепінів та похідних на його основі	8
1.3. Хімічні властивості азепінів та напрямки синтезу їх похідних	17
1.4. Фармакологічна активність похідних азепінів	22
1.5. Заключення. Постановка задачі	25

РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1. Матеріали	27
2.2. Хімічний аналіз	28
2.3. Характеристика об'єкту дослідження	28
2.4. Комп'ютерне моделювання противірусної активності	31

РОЗДІЛ III. СИНТЕЗ ТА ПРОТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ 6,7,8,9-ТЕТРАГІДРО-5H-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-a]АЗЕПІНУ

3.1. Синтез нових похідних 6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло [4,3-a]азепіну	33
3.2. Коефіцієнти ліофільності 6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло [4,3-a]азепінів	40
3.3. Дослідження противірусної активності нових похідних 6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]азепіну	41

ВИСНОВКИ..... 43

ПЕРЕЛІК ІНФОРМАЦІЙНИХ ДЖЕРЕЛ

Умовні позначення

SARS-CoV-2	Важкий гострий респіраторний синдром 2
COVID-19	Коронавірусна хвороба 2019
SARS-CoV	Вірус важкого гострого респіраторного синдрому
MERS-CoV	Вірус близькосхідного респіраторного синдрому
ORF	Відкриті рамки зчитування
3CLpro	хімотрипсин-подібна протеаза
Mpro	Основна протеаза
PLpro	Папаїн-подібна протеаза
MD	Молекулярна динаміка
PDB	Банк даних білка
ДМФА	Диметилформахід
ТГФ	Тетрагідрофуран

Вступ

Актуальність теми. У грудні 2019 року новий коронавірус (CoV), що належить до Betacoronavirus, спричинив спалах легеневої хвороби у провінції Хубей у Китаї. У перші місяці 2020 року нова пандемія поширилася по всьому світу і триває до цих пір. Вірус має більше 80% свого геному з геномом коронавірусу SARS, виявленого у 2002 році (SARS-CoV). Тому Міжнародний комітет з таксономії вірусів назвав його важким гострим респіраторним синдромом-коронавірусом 2 (SARS-CoV-2) [1, 2].

Однією із перспективних стратегій лікування SARS-CoV-2 (COVID-19) є втручання в реплікацію вірусу. У цьому контексті хімотрипсин-подібна протеїназа (3CLpro) є чудовою фармацевтичною мішенню [3, 4]. Вона не залежить від імуногенних реакцій господаря і є важливою для генерації 16 неструктурних білків, важливих для утворення комплексу репліказ.

3CLpro є висококонсервативним ферментом для CoV [5, 6]. SARS-CoV 3CLpro уже запропонована як одна з основних мішеней для створення ліків, пов'язаних з цим вірусом [7–9]. Інгібітори протеаз (наприклад, аспартилпротеаза) також поширені препарати, що використовуються в клініці проти інших смертельних вірусів, наприклад ВІЛ-1 [10].

Мета роботи: саме синтез похідних 6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло [4,3-*a*]азепінів та дослідження їх противірусної ефективності синтезованих сполук.

Завдання дослідження:

- здійснити огляд наукової літератури згідно з теми магістерської роботи;
- розробити методики синтезу похідних 6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4] триазоло [4,3-*a*] азепіну;
- ознайомитися з методикою дослідження противірусної ефективності синтезованих сполук.
- провести синтез нових похідних 6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4] триазоло [4,3-*a*] азепіну та дослідити їх на противірусну активність.
- написати магістерську роботу;

- підготувати матеріали експериментальних досліджень для доповідей на наукових конференціях та опублікувати одержані результати в наукових виданнях.
- проаналізувати одержані результати щодо противірусної ефективності синтезованих сполук та відібрати перспективні речовини;

Об'єкт дослідження: нові похідні 6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепінів.

Предмет дослідження: синтез та противірусна активність нових похідних 6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепінів.

Наукова новизна одержаних результатів. Синтезовано нові похідні 6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепіни. Підтверджено їх будову за допомогою ¹H ЯМР-спектроскопії та елементним аналізом. Змодельовано *in silico* противірусну активність одержаних сполук щодо вірусу SARS-CoV-2.

Практичне значення одержаних результатів. Одержані результати підтверджують високу антивірусну активність синтезованих нових похідних 6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепінів щодо вірусу SARS-CoV-2 та свідчать про доцільність подальших досліджень у цьому напрямку з метою пошуку нових лікарських засобів щодо вірусу SARS-CoV-2.

Особистий внесок дослідника. Здобувачкою проведено огляд наукової літератури, виконано експериментальну частину роботи на базі відділу медичної хімії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» та на кафедрі хімії та фармації Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя. Молекулярний докінг проведено у рамках міжнародної програми E4C (Exscalate 4CoV), укладеної між Інститутом фармакології та токсикології НАМН України та Європейським науковим консорціумом. Ідея розробки належить науковому керівнику. Обговорення результатів дослідження, формування структури роботи, формулювання висновків проводились сумісно з керівником.

Апробація результатів досліджень. Результати досліджень апробовано на Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції "Технологічні та

біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії" (м. Харків, 26 листопада 2020 р.), "Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів" V Міжнародна науково-практична конференція (Харків, 11-12 березня 2021 року).

Публікації. За матеріалами магістерського дослідження опубліковано 2 тез доповідей.

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

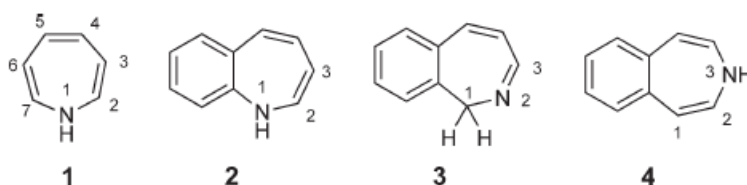
Кваліфікаційна робота налічує 52 сторінок друкованого тексту, проілюстрована трьома таблицями.

РОЗДІЛ І. БУДОВА ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ АЗЕПІНІВ

1.1. Характеристика будови та реакційної здатності

азепінів та його похідних

Сполуки, що містять у своєму складі систему азепінових кілець останнім часом привертає увагу науковців [11]. Авторами [12, 13] розкрито стратегію побудови семичленних кілець, включаючи дигідроазепіни [14]. У роботах [15, 16] розглянуто семичленні гетероцикли, включаючи азепіни [15] та бензазепіни [16], висвітлені хімічні аспекти вихідних *1H*-1-бензазепінів **2**, *1H*-2-бензазепінів **3** та *3H*-3-бензазепінів **4**, та їх таутомерів.

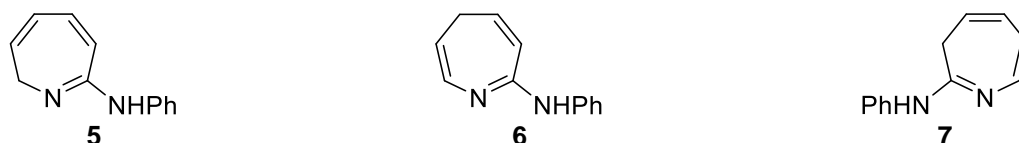


Більша частина хімії зосереджена на відновлених або окислених формах кільцевої системи, оскільки вихідний *1H*-азепінів **1** не стабільний, хоча відомі N-заміщені похідні [15].

Повністю ненасичена азепінова система може існувати у чотирьох ізомерних формах, [*1H*]-, [*2H*]-, [*3H*]- та [*4H*]-азепінах (1, 2, 3 та 4 відповідно).



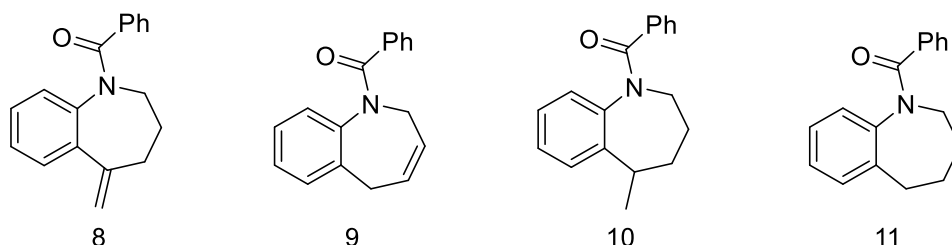
Перші публікації, щодо будови азепінів, містили плутанину у визначенні правильних структур і лише поява ЯМР-спектроскопії [17] дозволила розкрити семичленну кільцеву систему, оскільки згідно УФ та ІЧ спектрів перевага надавалась структурам [*2H*] або [*4H*] **5** або **6**. На основі спектру ЯМР ¹H було запропоновано структуру [*3H*] **7** [18].



Оскільки, деякі похідні азепінів виявляють фармакологічну активність, наприклад, 1-бензоіл-*1H*-1-бензазепіни, як потужні та селективні непептидні

агоністи для рецептору аргініну вазопресину (AVP) V2, то було оцінено структуру N-заміщених похідних 1-бензазепіну **8–11**. Авторами [19] проведено конформаційне дослідження нових полігідроксильованих азепанів, у яких ЯМР-спектроскопія ^1H та молекулярне моделювання дають уявлення про аспекти конформаційного аналізу.

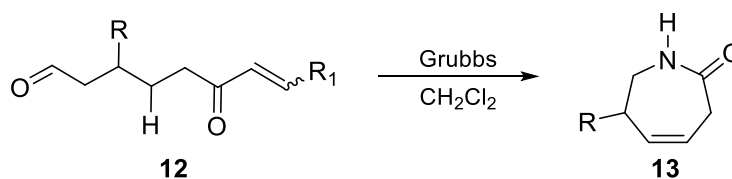
У випадку з **8** було показано, що конформер (з 5-метиловою групою) є кращим екваторіальним конформером; різниця енергій між ними була розрахована $1,2 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$ за розрахунками молекулярної механіки та $0,9 \text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$ експериментально з константи рівноваги при 298 К [20]. Крім того, у міру того, як спотворення амідного зв'язку стає більш помітним, спостерігається більша небажання зазнавати конформаційних змін.



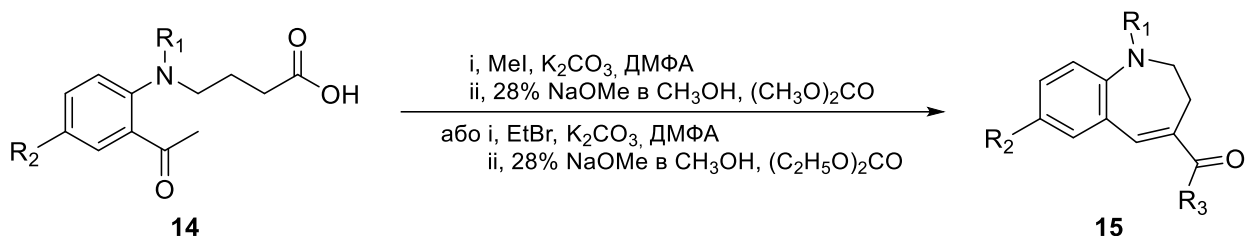
Монокристалічну рентгенівську структуру описано в [21] і показано, що кільце має конфігурацію, схожу на поворот човна. Дані монокристалічного рентгенівського випромінювання використано для підтвердження структури ряду 3*H*-азепінів [22], 3*H*-1-бензазепіну [23] та серії похідних 1*H*-1-бензазепіну **8–11**, де екзоциклічний подвійний зв'язок, присутній у положенні 6. Дослідження показало згладжування семичленного кільця для конформації напівстілця структур **8–10** [20].

1.2. Одержання азепінів та похідних на його основі.

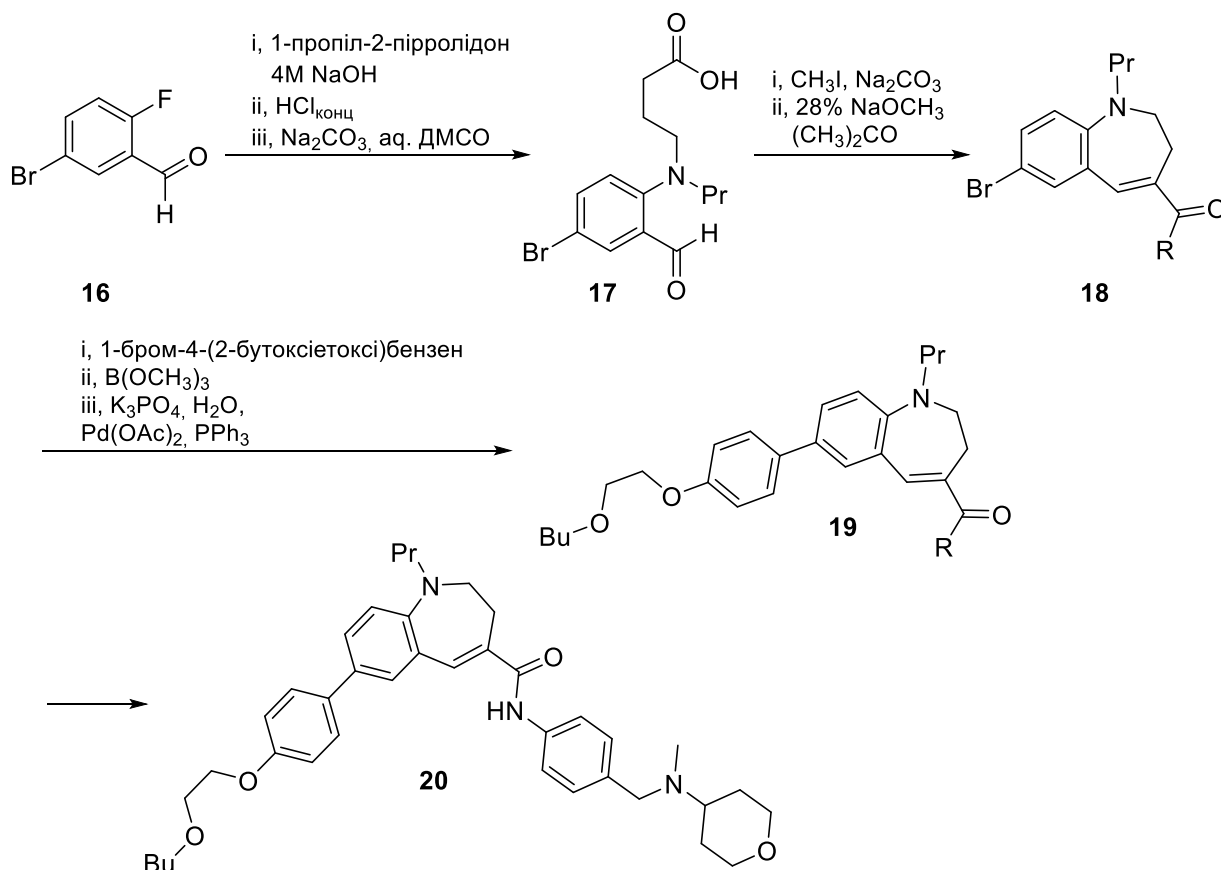
Альтернативний синтез азепінонів **13** було розроблено на основі метатези щодо закриття кільця **12** [24]:



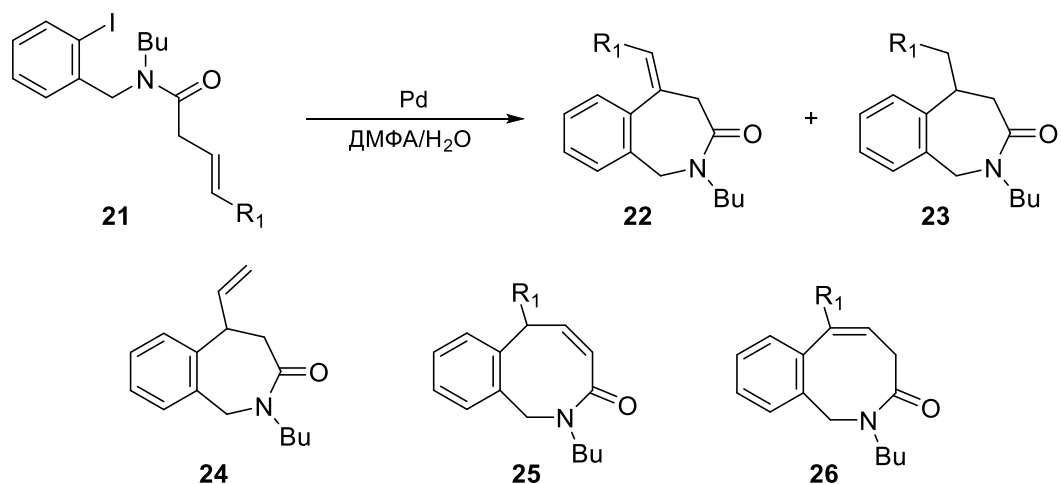
Процес побудови кільця внутрішньомолекулярною циклізацією естеру, одержаного з **14**, дозволяє отримати 1-бензазепіни **15**. На вихід продукту впливає природа замісника R^1 на Нітрогені, причому найкращий вихід має похідне N-бензилу (**15**: $R^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$, $R^2 = \text{Br}$, $R^3 = \text{Et}$) [25].



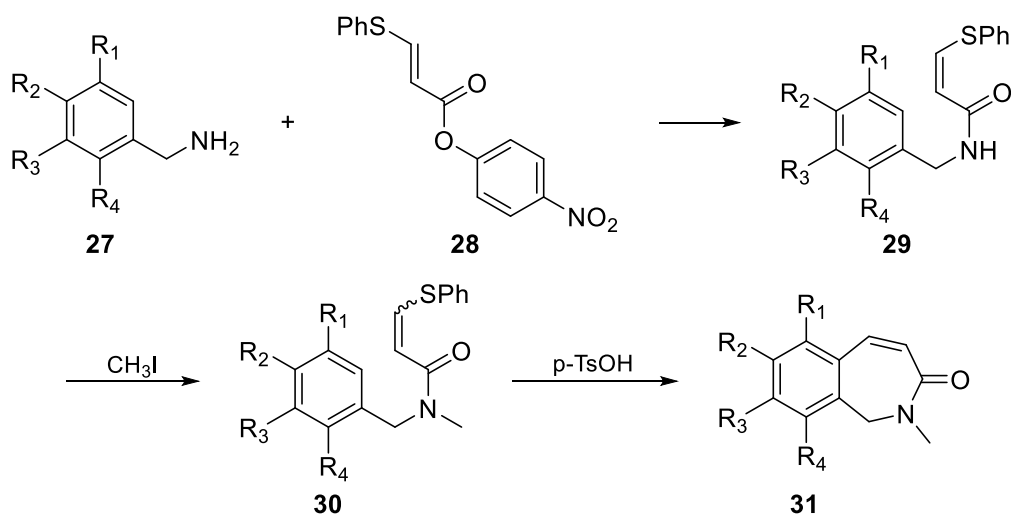
Авторами [26] описано новий спосіб одержання антагоніста CCR5 **20** шляхом ряду перетворень **16** у **17**. За реакцією Сузукі-Міяура **18** одержано **19**, а далі гідролізом та амінуванням одержано **20**.



У роботі [27] описано каталітичну циклізацію бутенамідів **21**. Встановлено, що у безводному ДМФА переважає утворення шестичленного кільця, тоді як у ДМФ/ H_2O утворюються 2-бензазепінони **22–24**, а також восьмицленні аналоги **25** та **26**.



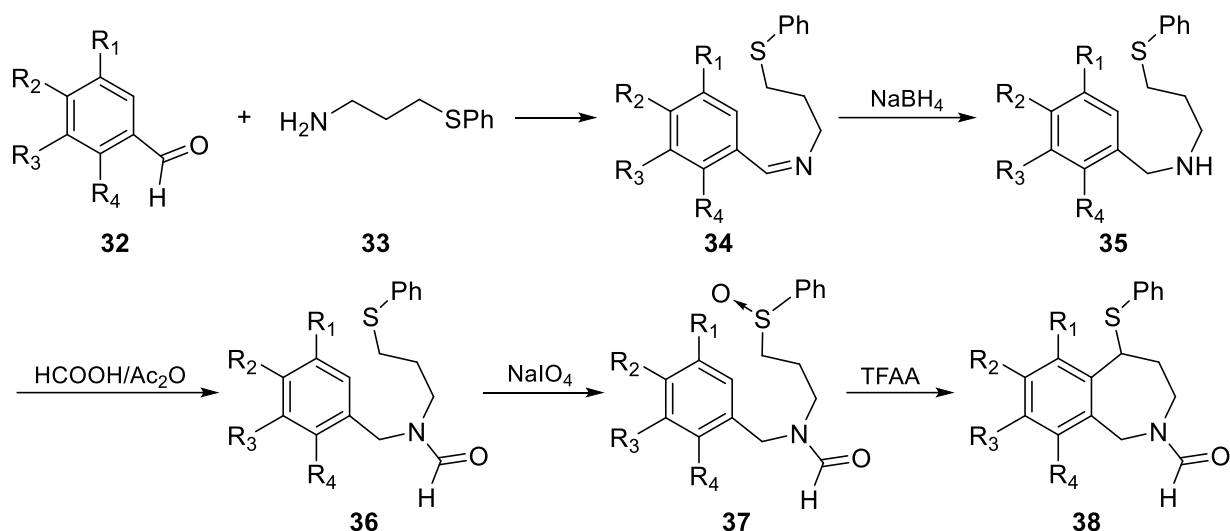
2-Бензазепін-3-они **31** одержано внутрішньомолекулярною каталітичною циклізацією, яка супроводжується елімінацією тіолу **30**. Акриламіді **30** одержано реакцією бензиламінів **27** з PNB-ефіром **28**, одержуючи аміді **29**. Останні метилювали по NH-групі у присутності як каталізаторів фазового переносу КОН та тетраетиламоній броміду. Як побічні продукти одержано нециклізовані сполуки, вихід яких залежить від структури N-арилметильної групи у **30** та від природи розчинника [28].



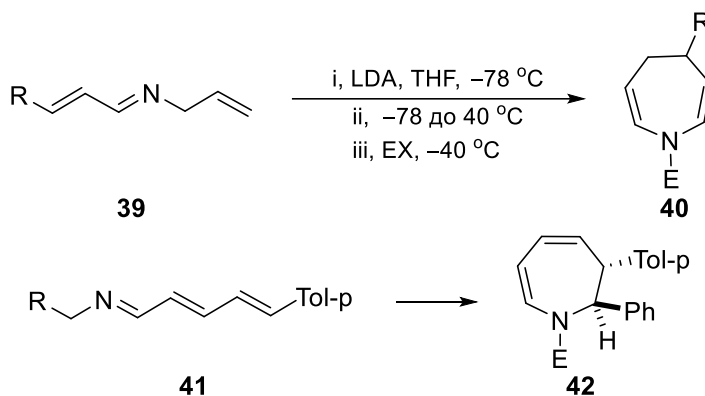
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j
R¹	H	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H
R²	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	OCH ₃	H	OCH ₃
R³	H	H	H	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H
R⁴	H	OCH ₃	H	H	H	H	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃

Авторами [29] повідомлено про синтез 2-бензазепинів **38**. Шляхом послідовних перетворень **32** до **38**: реакція ароматичних альдегідів **32** з аміном **33** з отриманням імінів **34** з наступним відновленням до **35**, N-формілювання до

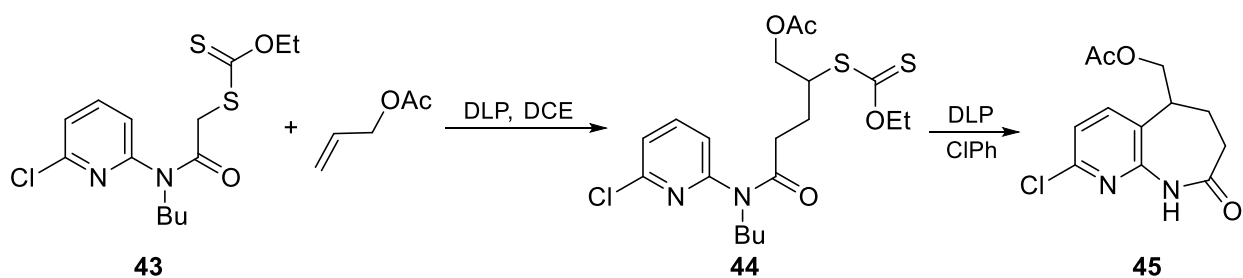
36 та окисненням до сульфоксидів **37**; модифікованою реакцією Пуммерера одержано семичленне кільце **37**, у якому закривається семичленний цикл з виходом від 45% до 78% (наприклад, **38**: R¹ = R² = H, R³ = OMe, R⁴ = H; 78%).



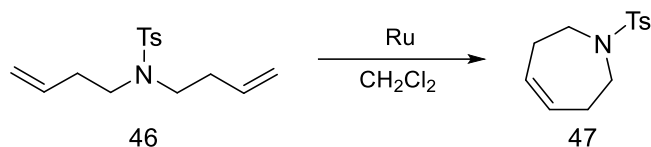
Індукована літієм циклізація імін-дієну **39** з подальшим N-алкілуванням або N-ацилуванням призводить до утворення 4,5-дигідроазепінів **40** [30]. Використовуючи різні імін-дієни **41** і ті ж умови, що і для одержання **39** одержано N-заміщені 2,3-дигідроазепіни **42** [31].



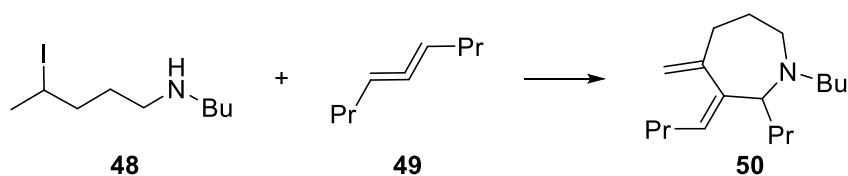
Для одержання 5*H*-піrido[2,3-*b*]азепін-8-он **45** [радикальна циклізація ксантогенату **44** з дилауроїлпероксидом (DLP), як ініціатором радикалу в хлорбензені [32], який **44** одержано шляхом міжмолекулярного додавання вільних радикалів до алілацетату, використовуючи ксантат **43** як попередник радикалу.



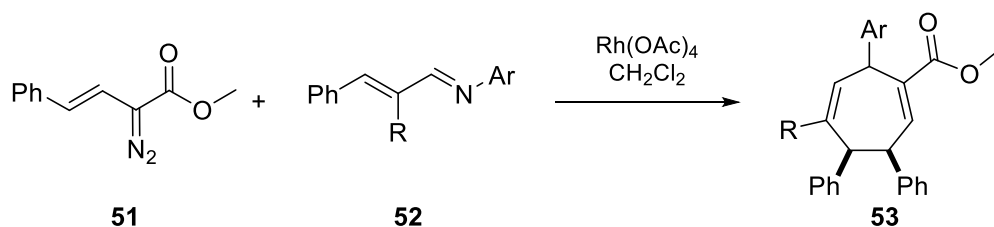
Реакцією метатези **46** одержано азепін **47** (конверсія 88%) [33].



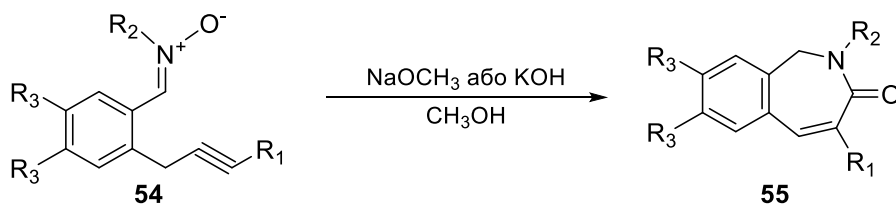
Каталізована паладієм гетероаннуляція аленів **49** аміновмісними алілами та вінілгалідами (наприклад, **48**) призводить до утворення азепану **50** [34].



Авторами [35] описано методику одержання заміщених дигідроазепінів **53** на основі реакції ілідів, що утворюються *in situ* із стирилдіазаоцетатів **51**, з імінами **52** (Ar = Ph, R = Me).

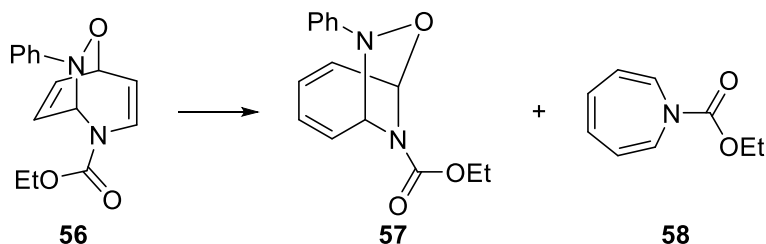


У роботі [36] описано підхід щодо синтезу бензазепінонів **55** в м'яких умовах із **54** ($R^1 = R^3 = H$, $R^2 = Ph$).

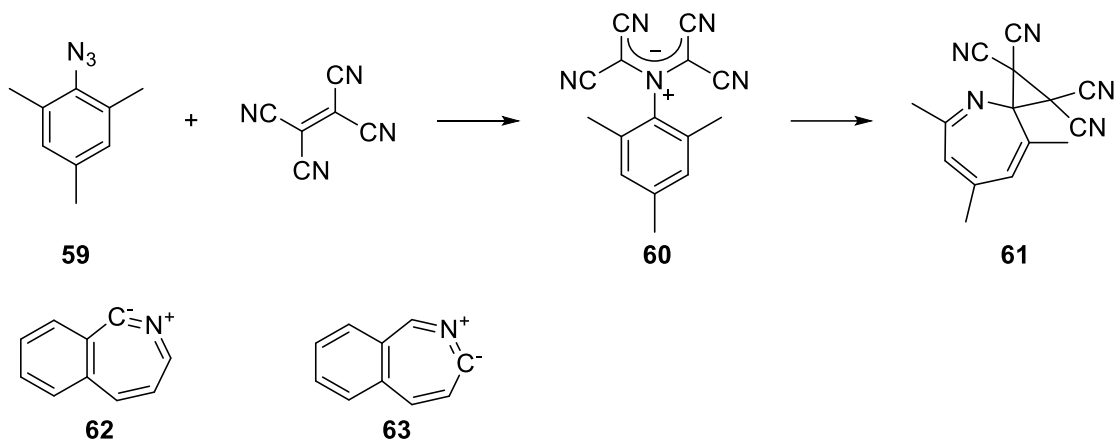


Фотолізом оксадіазабіцикло[2.2.3]нонадієну **56** одержано біциклічну систему **57** і 1-етоксикарбоніл-1*H*-азепін **58** [37]. Авторами [32] було показано, що останній утворюється при фотолізі **56**, але згідно кінетичних даних було

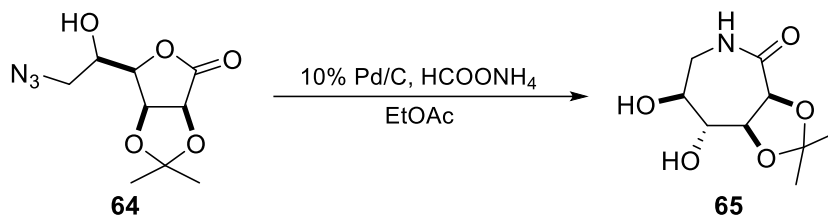
припущено, що деякі похідні можуть утворюватися безпосередньо з **56** за реакцією типу ретро-Дільса-Альдера.



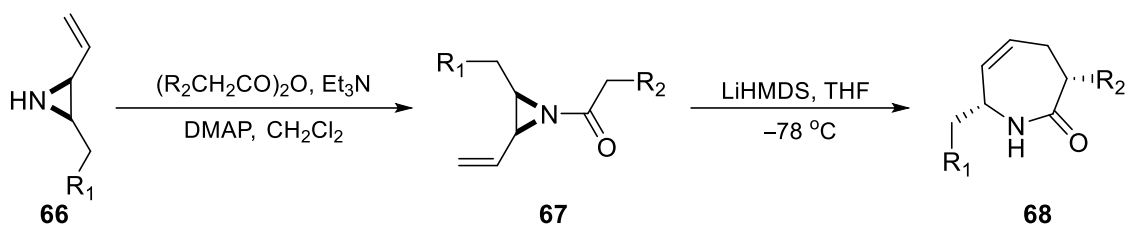
УФ опроміненням мезитилазиду **59** у присутності тетраціаноетилену призводить до виділення проміжного азометилініліду **60** разом із продуктом його перегрупування спіроазепіном **61** [38]. Фотоліз (при 313 нм) при низькій температурі 1- і 2-азидонафталенів на матриці Ar забезпечує синтез нових семичленних циклічних кетенімінів **62** та **63** відповідно [39].



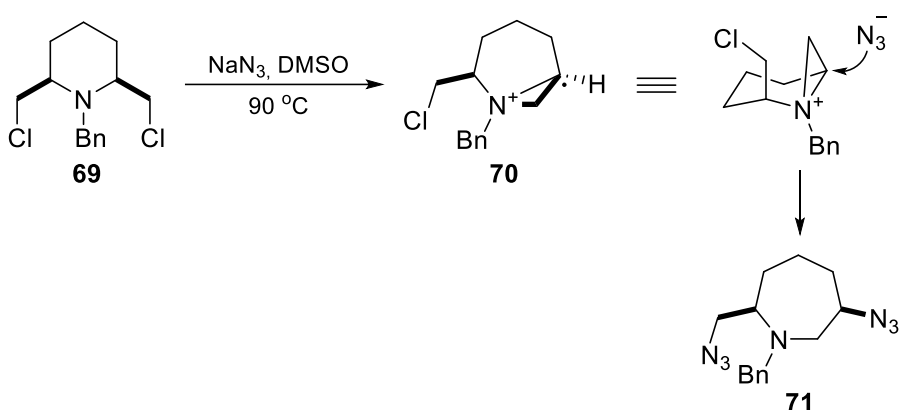
Авторами [40] описано внутрішньомолекулярну циклізацію із збільшення кільця D-гулонолактаму **65**, що передбачає зменшення азидогрупи у **64**, з подальшою внутрішньомолекулярною нуклеофільною атакою на лактонову частину.



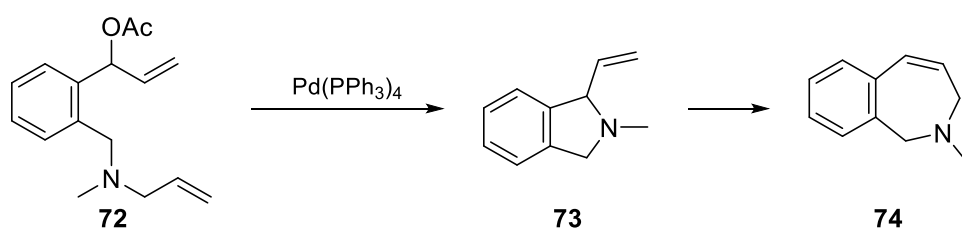
Перетворенням вінілазиридинів **67** (утворених з **66**) одержано тетрагідроазепін-2-они **68** ($R^1 = CH_2Ph$, $R^2 = Me$, 85%) [41].



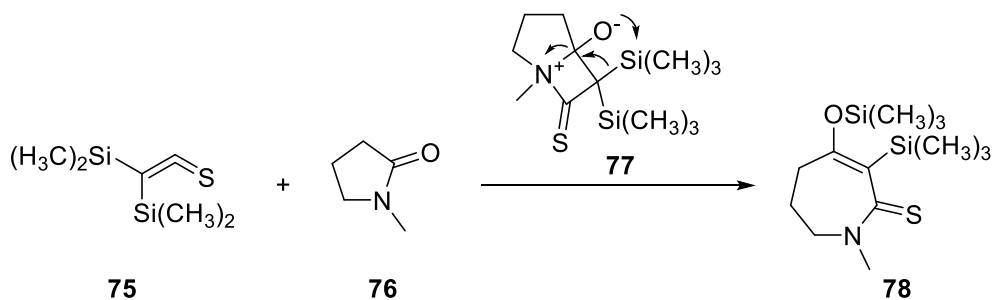
У роботі показано, що розширення кільця піперидину та проміжне утворення іонів азиридинію дозволяють проводити стереохімічний контроль у синтезі заміщених азепанів. Реакція **69** з азид-іоном, при атаці азид-іона на метиновий Карбон у проміжному продукті **70**, дає **71** [42].



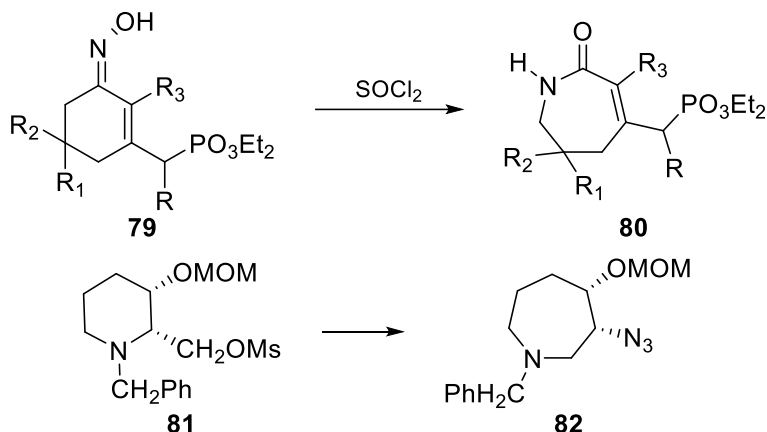
Взаємодією біс-олефіну **72** з $Pd(PPh_3)_4$ одержано ізоіндолін **73** з наступним перетворенням у 1*H*-2-бензазепін **74**. Встановлено, що **72** циклізується у **74** за присутності комплексу паладію [43].



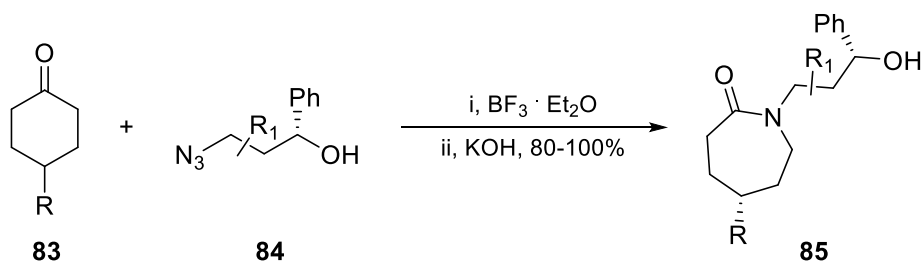
Авторами [44] описано розширення кільця піролідин-2-она **76** до похідних азепін-2-тіону **78** при реакції з **75**. Ймовірно, що процес відбувається через проміжний комплекс **77**.



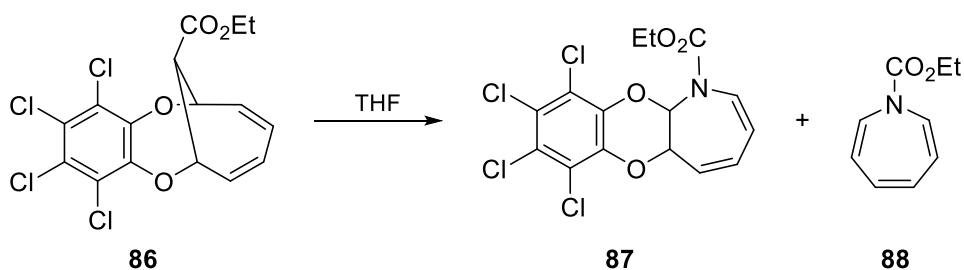
Перестановкою Бекмана **79** вибірково одержано азепінони **80** ($R = R^1 = R^2 = H$, $R^3 = Me$; 50%) [45], тоді як реакція **81** з азидом дає азидо-азепін **82** [46].



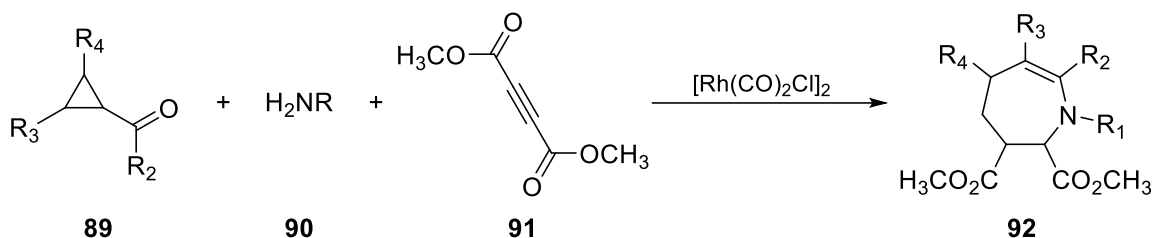
Асиметричним розширенням Шмідта **83** з участю хіральних азидо-спиртів **84** одержано **85** з високими виходами та діастереомерними співвідношеннями залежно від природи та положення замісника R^1 [47].



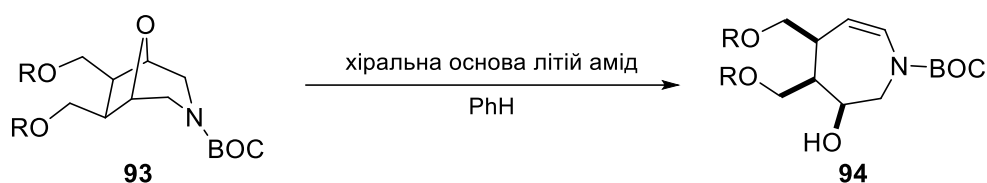
Фотолізом **86** одержано **88** з виходом 14% та **87** [48].



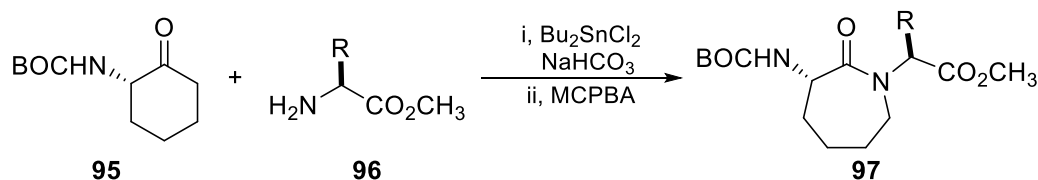
Заміщені 4,5-дигідроазепіни **92** ($R^1 = Bu$, $R^2 = R^3 = H$, $R^4 = Me$) одержано з високим виходом (82%) з **89** у реакціях з первинними амінами **90** та **91** [49].



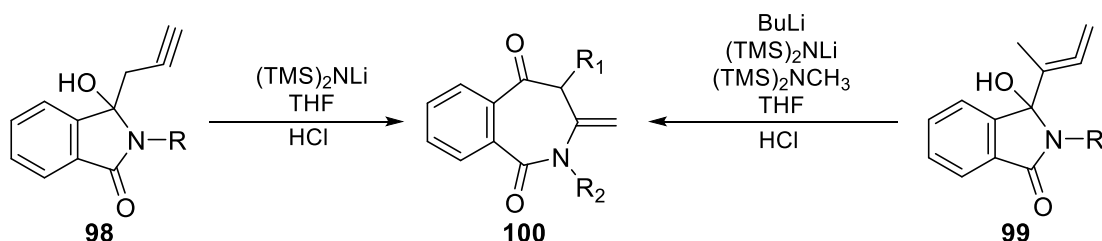
Енантіоселективним синтезом одержано заміщені тетрагідроазепіни **94**, обробкою **93** хіральною основою літій аміду [50].



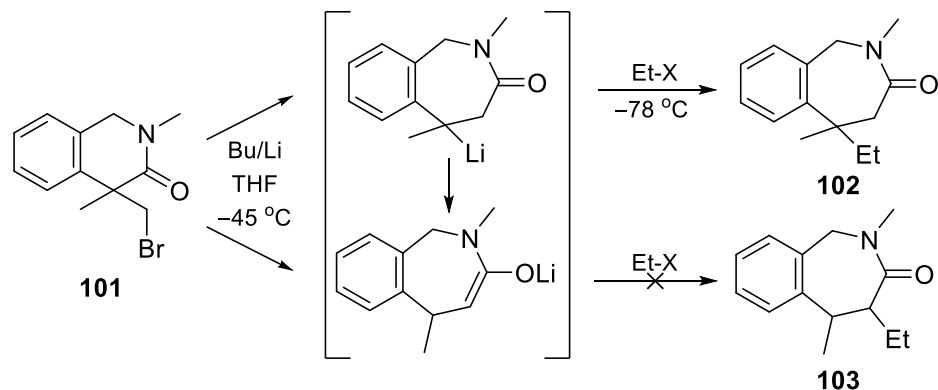
Фотолітичним розширенням кільця циклогексанону **95** (R = Bn) одержано **97**, через проміжну стадію утворення іміну в результаті реакції **95** з **96** [51].



2-Бензазепін-1,5-діони **100** одержують із спиртів **98** та **99**, які одержано за реакціями Гриньяра на N-алкілфталімідах. Реакція **98** або **99** ініціює розширення кільця з утворенням **100**. Слід відмітити, що вихід **100**, який одержано з аленових спиртів **99** (R = Et, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$) вищий (73%) порівняно з ацетиленовим похідними **98** (R = Et, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$; 34%) [52].

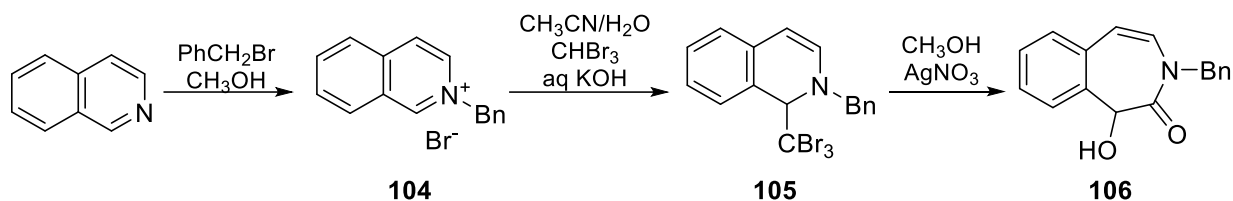


2-Бензазепін-3-они **102** одержано із бром-лактаму **101** шляхом кільцевого взаємоперетворенням. Розширення кільця ініційовано літій-бромистим обміном у **101** з наступною внутрішньомолекулярною атакою карбаніону на лактамну карбонільну групу [53]. Одержання ізомерних 2-бензазепін-3-онів **103**, очікуваних від проміжного продукту літійового елату, не спостерігали.

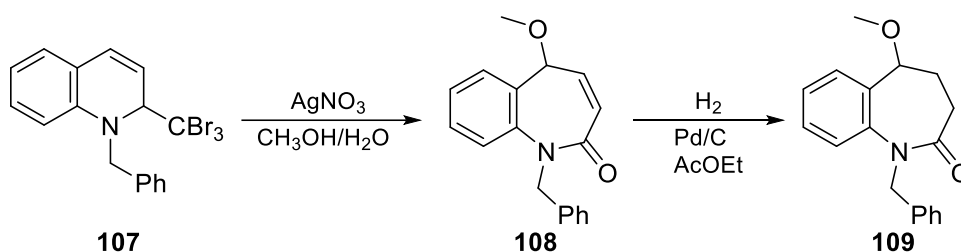


Et-X = CH_3I , 74%; Et-X = $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{Br}$, 50%; Et-X = PhCHO, 64%

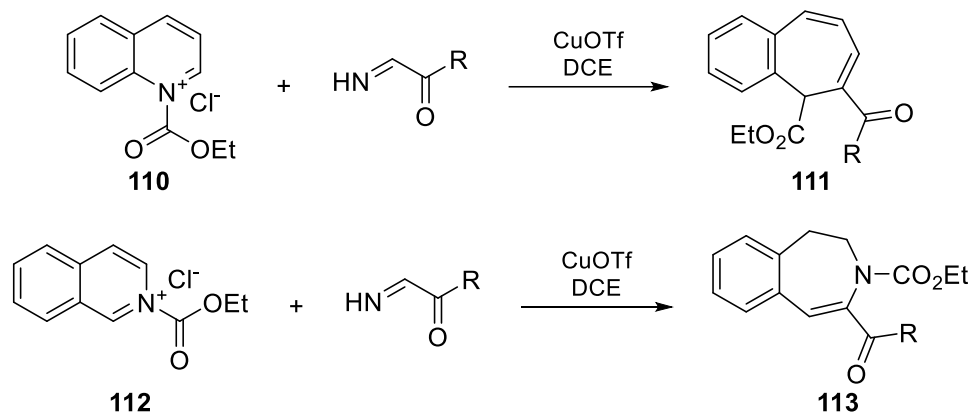
Розширення кільця 1-трибромметил-1,2-дигідроізохіноліну **105** (одержаного з **104**) одержують 3-бензазепін-2-они **106** [54].



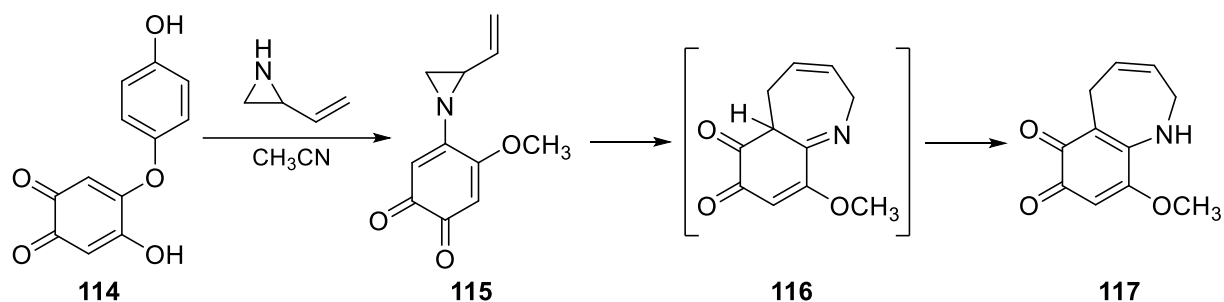
Система 1-бензазепін-2-ону, завдяки фармакологічній активності, є вихідною сполукою для синтезу нових фізіологічно-активних речовин. Авторами [55] описано розширення кільця **107** до **108** з наступною гідрогенізацією до **109**.



Авторами [56] описано розширення кільця похідного хіноліну **110** до 1-бенз-азепінів **111**. Аналогічна процедура із використанням ізохінолінієвої солі **112** призводить до утворенням ізомерних 3-бензазепінів **113**.

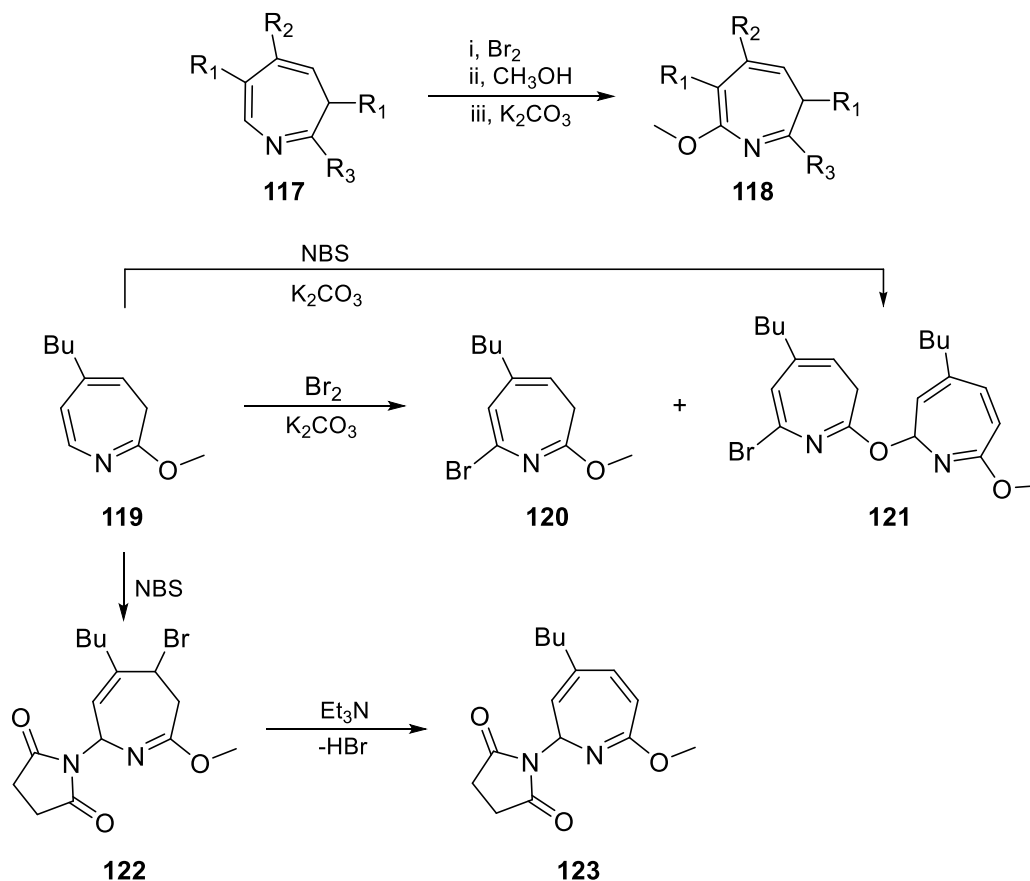


Реакція хінону **114** з 2-вінілазиридином за м'яких умов дає дигідроазепінохі-нон **117** з гарним виходом [57]. Для цього перетворення було запропоновано перебудову проміжного продукту **115** аза-Клізенова з одержанням **116**.

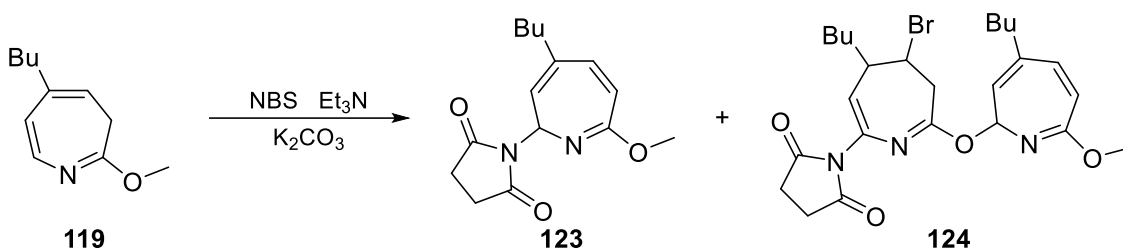


1.3. Хімічні властивості азепінів та напрямки синтезу їх похідних

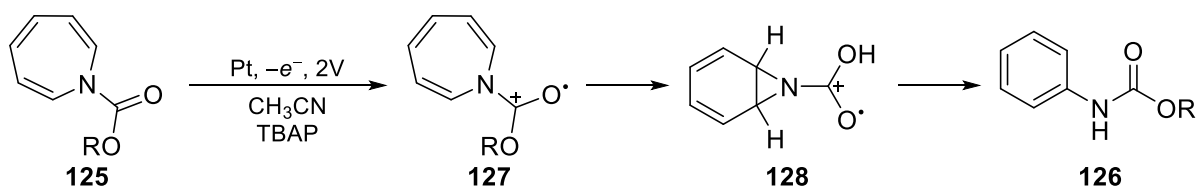
Авторами [58] описано аспекти утворення похідних 2-метокси-2*H*-азепіну **118a–d** з 3*H*-азепінів **117a–d** у реакції з бромом. Реакція **119** з бромом дає **120**, **121** і бромметан. Побічним продуктом є **121** у реакції **119** з NBS; з *N*-бромсукциніміду (NBS) **119** одержано сукцинімідзаміщене похідне **122**, яке після елімінації HBr у присутності основ дає 2*H*-азепін **123** [58].



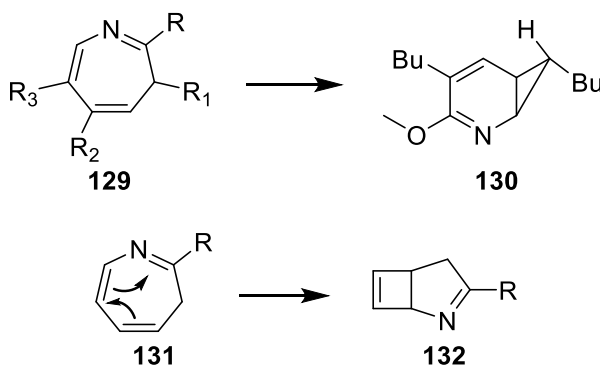
На продовження вищезазначеної роботи щодо реакцій 3*H*-азепінів, **119** з NBS при низькій температурі з подальшою обробкою основою одержано заміщений азепін **123**. При 25 °C одержано біазепінілові естери, у тому числі **124** (43%) і **123** (10%) [59].



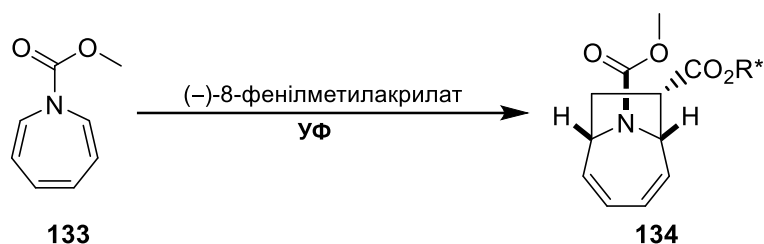
Електрохімічна реакція на азепінові карбамати **125** призвела до кільцевого скорочення, що дало *N*-заміщені аніліни **126** із помірним виходом. Механічно пропонується початкове окиснення карбамату з отриманням радикального катіона **127** з подальшим електроциклічним перегрупуванням до **128**, розщеплення C–N, а потім відновлення [60].



Реакція *3H*-азепінів **129** ($R = R^2$. Але, $R^1 = R^3 = H$; $R = R^2 = H$, $R^1 = R^3 = \text{But}$) з бромом і MeOH дають 2-метокси-*2H*-похідні азепіну, які утворювали більш стабільні *3H*-таутомери. В останніх таутомеризація продовжувалась, утворюючи аналог 2-азабіцикло[4.1.0]гептадієну **130** [61]. *3H*-азепіни **131** із 2-метокси-, 2-аміно- або 2-диметиламіно-замісником проходять валентну таутомеризацію під дією УФ світла, з утворенням 3-заміщених 2-азабіцикло[3.2.0]гепта-2,6-дієни **132** [62]; 5-заміщені похідні не утворюються.

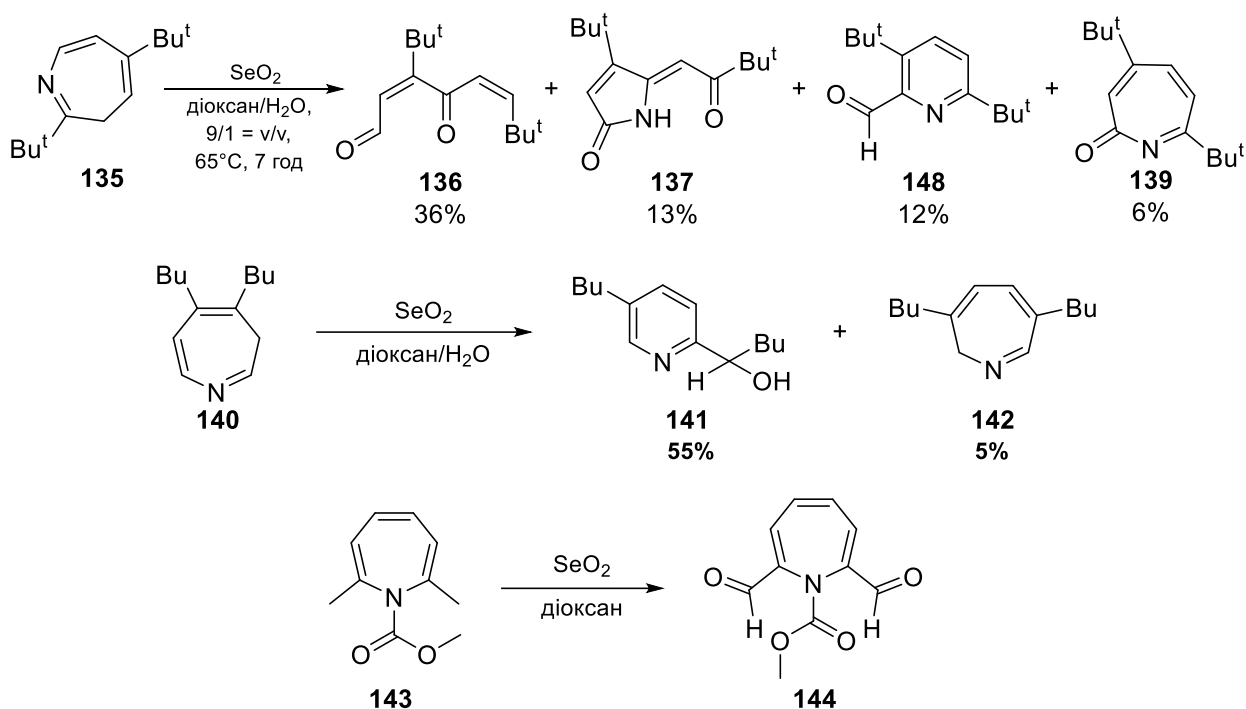


Фотоіндуковане [6.2]-циклопрієднання хірального акрилату з хромокарбонільним комплексом **133** дає **134** у сильному діастереомерному надлишку [63].

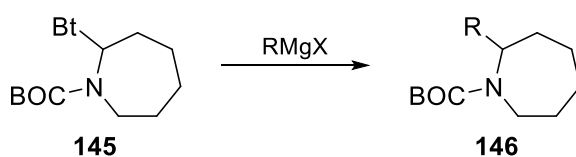


R* = (-)-8-фенілметил

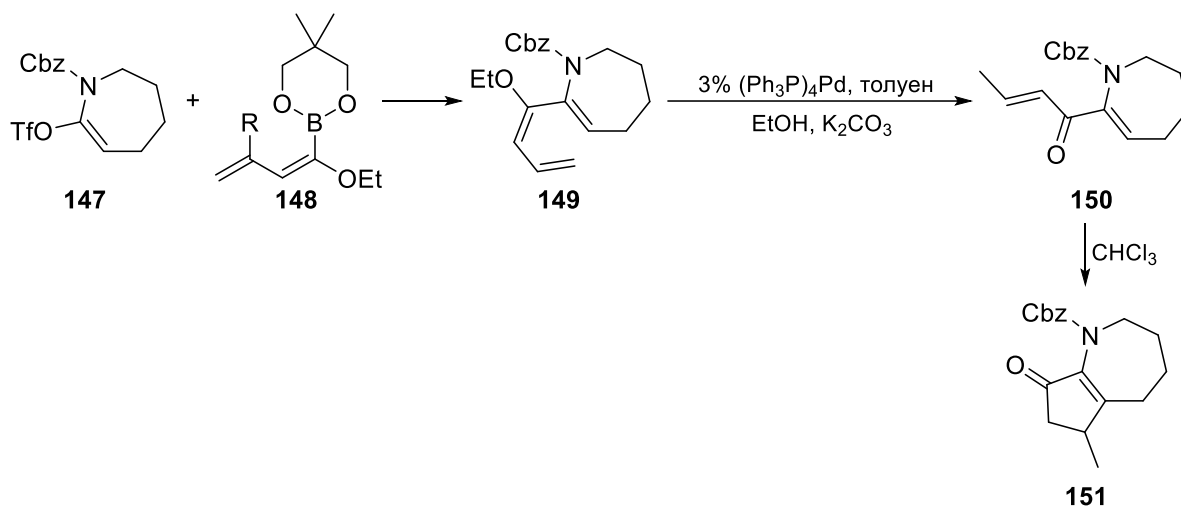
Обробка SeO_2 діалкіл-3*H*-азепіну **135** призводить до окисного кільцевого розщеплення останнього з утворенням 4-оксоокта-2,5-дієналу **136**, незначних кількостей пірролону **137**, піридину **138** та 2-азатропону **139**. Окисненням ізомерного ди-*трет*-бутилазепіну **140** одержано похідне піридину **141** та ізомерний азепін **142** з дуже низьким виходом [21]. Навпаки, окиснення SeO_2 метильних груп у **143** дає альдегід **144** [64].



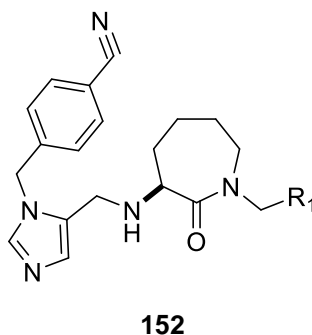
Альтернативним методом одержання рацемічних 2-заміщених азепанів **146**, (R = Bu (65%), Ph (59%)) є взаємодія реагенту Гриньяра з іонами N-ацилімінію, що генеруються *in situ* з **145** після елімінації бензотриазолільної частини [65].



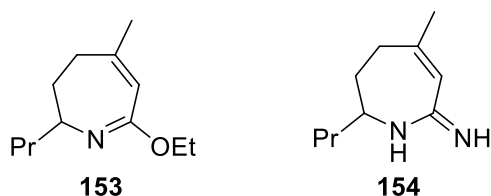
Інший підхід до похідних азепіну включав каталізовану Pd реакцію перехресного зчеплення вінілтрифлату **147** з **148** (R = H) з одержанням **149** із виходом 45%; каталізований кислотою гідроліз дає **150** і **151** [66].



Паралельний рідкий синтез застосовували для одержання N,N⁹-дизаміщених 3-аміноазепін-2-онів **152** (R¹ = *m*-BrC₆H₄), починаючи з 1-заміщених 3-аміно-азепін-2-онів [67].

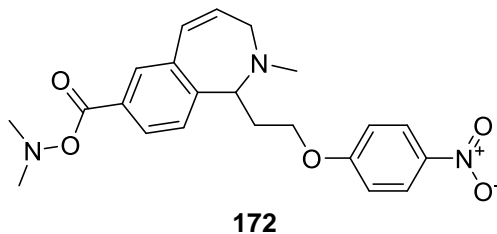


Синтез відновленого 2*H*-азепін-2-іміну **154** (у вигляді його гідрохлоридної солі) через **153** з аміаком в EtOH з наступною обробкою соляною кислотою в діоксані було описано [68]; **154** є інгібітором індукцибельної синтази оксиду азоту.

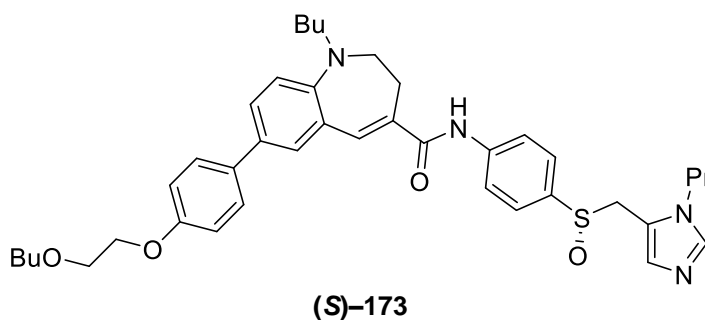


На сьогодні ферментативні реакції набувають провідних позиції в сучасній синтетичній методології. Прикладом цього є ліпазекаталізована переестерифікація рацемічного **155**, для синтезу (*S*)-(+)-**156** і (*R*)-(-)-ацетоксипохідних **157**. У

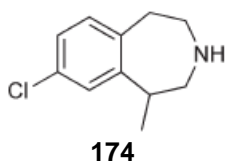
Конформаційно обмежене похідне 1*H*-2-бензазепіну **172**, яке є подвійним інгібітором ацетилхолінестерази ($IC_{50} = 14$ нМ) і транспортера серотоніну ($IC_{50} = 6$ нМ), є потенційним агентом для лікування хвороби Альцгеймера [84].



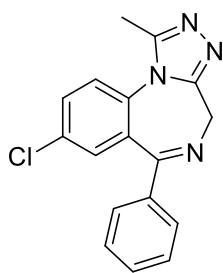
Авторами [85] встановлено, що хіральний сульфоксид **173** є одним із ряду потужних антагоністів 5 хемокінових рецепторів CC ($IC_{50} = 1,9$ нМ) та потужним інгібітором злиття мембран ($IC_{50} = 1,0$ нМ), опосередкованих оболонкою ВІЛ-1. Ця сполука є перспективним лідером для подальшого пошуку засобів проти ВІЛ.



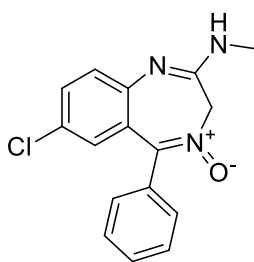
У роботі [86] описано фармакологічну активність, яку виявляють ряд похідних 3-бензазепіну **172**, що є сильнодіючими та селективними агоністами 5-НТ2С-рецепторів, які можуть бути використані для лікування ожиріння.



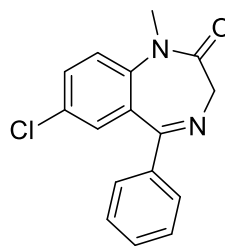
Найпоширенішими препаратами на основі 7-членних кілець є бензодіазепіни, які використовують для лікування судом, безсоння, депресії або тривоги. Серед них можна відмітити альпразолам **175** [87], хлордіазепоксид **176** [88], діазепам **177** [89] та лоразепам **178** [90].



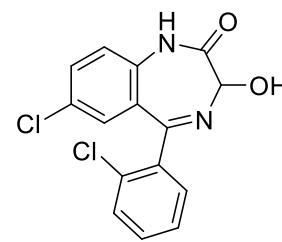
175



176

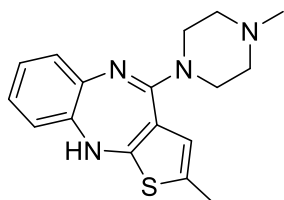


177

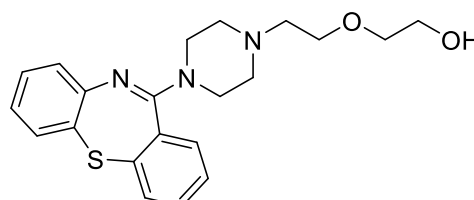


178

Оланзапін **179** - психотропний засіб, що належить до класу тієнобензодіазепінів. Схвалено FDA (США) для лікування симптомів шизофренії та гострих змішаних, маніакальних епізодів або підтримуючого лікування біполярного розладу [91]. Кветіапін **178**, дибензотіазепін, є стабілізуючими настрої ліками, схваленим FDA для лікування біполярного розладу [92].

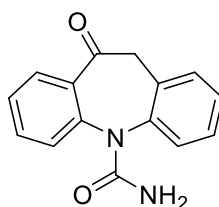


179



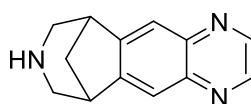
178

Оксарбазепін **179** застосовується для лікування нападів у людей з епілепсією [93].



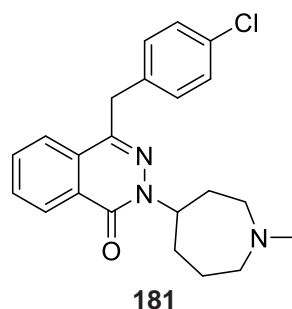
179

Вареніклін **180** - препарат для відмови від куріння, що містить кільцеву структуру бензазепіну [94].



180

Азеластин **181** - антигістамінний засіб, який використовується як назальний спрей для полегшення сезонних алергій [95].



1.5. Заключення. Постановка задачі

Аналіз інформаційних джерел щодо синтезу та дослідженню фізіологічної активності похідних азепінів свідчить, що вони здатні виявляти широкий спектр фармакологічної активності, а саме: можуть бути інгібіторами фарнезилтрансферази, транслокази 1, протеїнкінази А та В, катепсину К, хемокіну, ацетилхолін-естерази, хемокінових рецепторів СС, злиття мембран, агоністами 5-НТ2С-рецепторів; при лікування хвороби Альцгеймера, ожиріння, судом, безсоння, депресії, як максимумів, так і мінімумів біполярного розладу, часткових нападів у людей з епілепсією; як потенційні протипухлинні засоби, перспективні лідери для подальшого пошуку засобів проти ВІЛ, як психотропний засіб, як стабілізуючі настрій ліки, як препарати для відмови від куріння, як антигістамінний засіб тощо. Встановлено, що перспективним шляхом пошуку фізіологічно-активних речовин, серед похідних похідні 6,7,8,9-тетра-гідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепінів є хімічна модифікація замісників.

Тому, синтез нових похідних 6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепінів має прикладний інтерес щодо створення сучасних противірусних засобів.

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

- синтезувати нові похідні 6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепінів;
- ідентифікувати одержані сполуки методом ^1H ЯМР-спектроскопії та елементним аналізом;

- провести молекулярний докінг нових похідних 6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепінів на мішенях вірусу SARS-CoV-2;
- зробити висновки, щодо подальших досліджень одержаних сполук.

Синтез та дослідження фармакологічної активності похідних 6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепінів наведено у III розділі.

РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1. Матеріали

Досліджувані сполуки, які є похідними 6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепіну, синтезовано у відділі медичної хімії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» під керівництвом д.фарм.н., професора Демченка А.М., а також на кафедрі хімії та фармації Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя. Молекулярний докінг (MD) проведено у межах міжнародної співпраці E4C (Exscalate 4CoV) між Інститутом фармакології та токсикології НАМН України та Європейським науковим консорціумом.

Для синтезу нових похідних 6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепіну та дослідження їх властивостей нами використано наступні реактиви:

1. Ізопропанол – ХЧ;
2. Калій карбонат – ГОСТ10690-73;
3. Вода дистильована (H₂O) – за ГОСТ 6709-72;
4. Бензен
5. Фенілізоціанат
6. *орто*-Толілізоціанат
7. *мета*-Толілізоціанат
8. *пара*-Толілізоціанат
9. 2-Метоксифенілізоціанат
- 10.3-Метоксифенілізоціанат
- 11.4-Метоксифенілізоціанат
- 12.2-Хлорфенілізоціанат
- 13.3-Хлорфенілізоціанат
- 14.4-Хлорфенілізоціанат
15. Капролактам
16. Диметилсульфат
17. Гідразид (4-етокси-феніламіно)оцтової кислоти

2.2. Хімічний аналіз

Спектри ^1H ЯМР одержано на Varian Gemini 300 MHz (Germany) у ДМСО- d_6 . Як стандарт використано тетраметилсилан (ТМС). Хімічні зсуви реєстрували в одиницях на мільйон згідно шкали δ . Для графічної обробки спектрів використано програму – ADVASP analyzer.

Температури плавлення нових похідних 6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепіну визначено на приладі Electrothermal IA 9200.

Структури, назви сполук, теоретичний розрахунок елементного аналізу та графіки спектрів нових похідних 6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепінів встановлено за допомогою ChemAxon Marvin Sketch [96].

2.3. Характеристика об'єкту дослідження

Коронавірус важкого гострого респіраторного синдрому 2, SARS-CoV-2 – збудник тяжкої пневмонії, що швидко розвивається (Coronavirus disease 2019, COVID-19) [97]. SARS-CoV-2 – одноланцюговий РНК-вірус із родини бета-коронавірусів, до якої входять вірус важкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV) і вірус близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV).

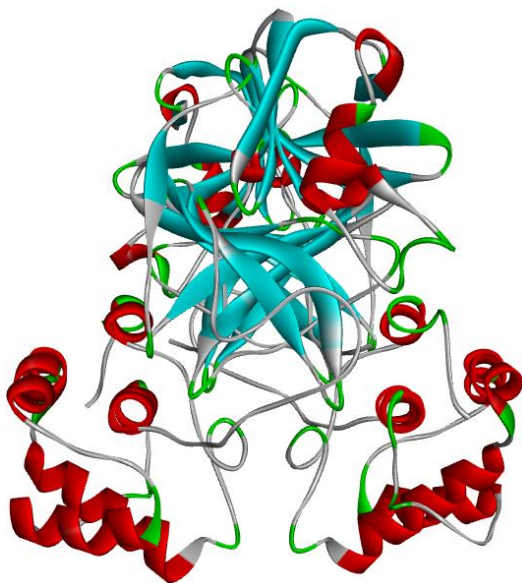


Рис. 2.1. 3D модель структури 3CLpro



Рис. 2.2. 3D модель структури PLpro

Геном вірусу містить не менше шести відкритих рамок зчитування (ORFs).

Перші ORF (ORF1a/b) транлюють два поліпротеїни: pp1a і pp1ab, які каталізуються вірусно-кодваною 3CLpro (хімотрипсиноподібна протеаза) (рис. 2.1) або Mpro (основна протеаза) і однією або двома PLpro (папаїноподібна протеаза) (рис. 2.2) у 16 неструктурних білків (nsps). Інші ORF біля 3'-кінця кодують чотири основні структурні білки: мембранний (M), нуклеокапсидний (N), оболонковий (E) і спайковий (S) білки [3].

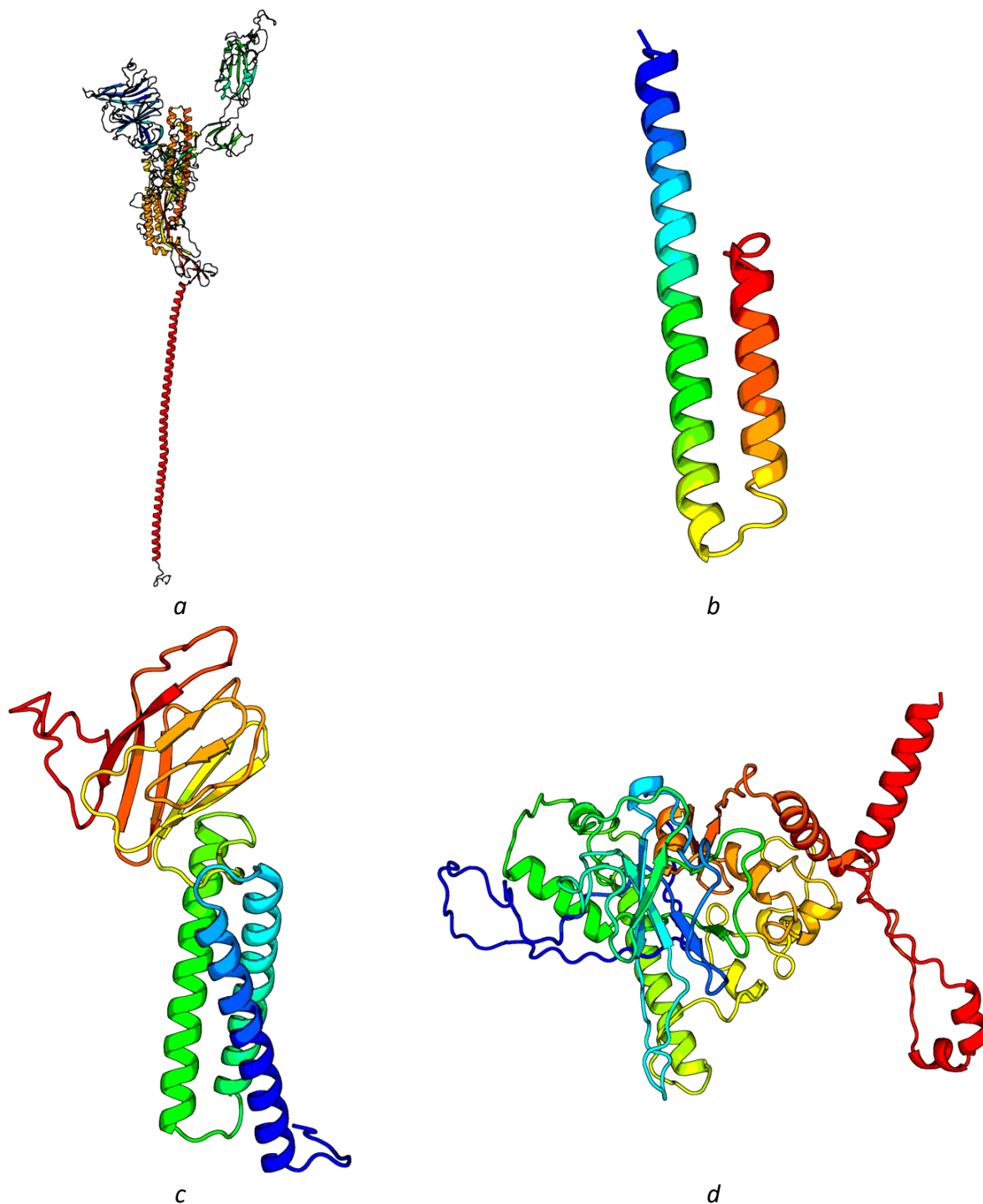


Рис. 2.3. Структурні білки SARS-CoV-2: а – спайк (шип) (S), b – мембранний (M), c – оболонковий (E), d – нуклеокапсидний (N) білки

Оболонковий – відіграє основну роль у морфогенезі і збиранні вірусів. Діє як віропорин та самоорганізовується в мембранах носія, з утворенням білково-ліпідних пор, які транспортують іони та впливає на індукцію апоптозу. Активує запалення носія NLRP3, що активує гіперпродукування IL-1beta.

Мембранний білок є компонентом оболонки вірусу, відіграє основну роль у морфогенезі та складанні вірусу при взаємодії з іншими білками вірусу.

Нуклеокапсидний білок упаковує РНК вірусу у спіральний рибонуклеокапсид (РНП) і приймає участь при складанні віріону шляхом взаємодії з вірусним геномом та мембранним білком РНК [98].

Спайковий білок S формує зовнішній шар коронавірусу, створюючи короноподібний вигляд, ініціює процес зараження клітини-господаря зв'язуванням з ферментом ACE2 [99]. Оскільки не існує гомолога 3CLpro для людини, то враховуючи провідну роль 3CLpro у реплікації вірусу [100], він є реальною мішенню для розробки противірусних засобів [101, 102].

Активний 3CLpro – гомодимером, що складається з двох протомер. Кожна з яких утворена трьома доменами: шість антипаралельних β -бочок утворюють домени I і II і містять сайт зв'язування субстрату, домен III – глобулярний кластер з п'яти спіралей, що регулює димеризацію білку. 3CLpro містить діаду Cys-His, яка розміщена в щілині між доменами I і II (рис. 2.4) [103]

У димері між двома протомерами існує ряд міжмолекулярних взаємодій. Зокрема, водневі зв'язки між N-кінцем протомеру та доменом II іншого протомеру, що допомагає формувати S1 кишеню сайту зв'язування субстрату; отже, димер є каталітично активною формою, тоді як мономер переважно неактивний [104, 105]. Димеризація включає інші специфічні міжмолекулярні взаємодії між двома протомерами, такі як сольовий міст між N-кінцем і доменом III іншого протомеру, а також специфічні електростатичні та гідрофобні взаємодії між двома різними доменами III.

Амінокислоти в субстратах від N-кінця до С-кінця пронумеровані як P1–P4 і P1'–P3'; сайт розщеплення знаходиться між P1 і P1'. [106–105]. Загалом структура демонструє високий ступінь подібності з структурою SARS-CoV 3CLpro, як і очікувалося від 96% ідентичності послідовності.

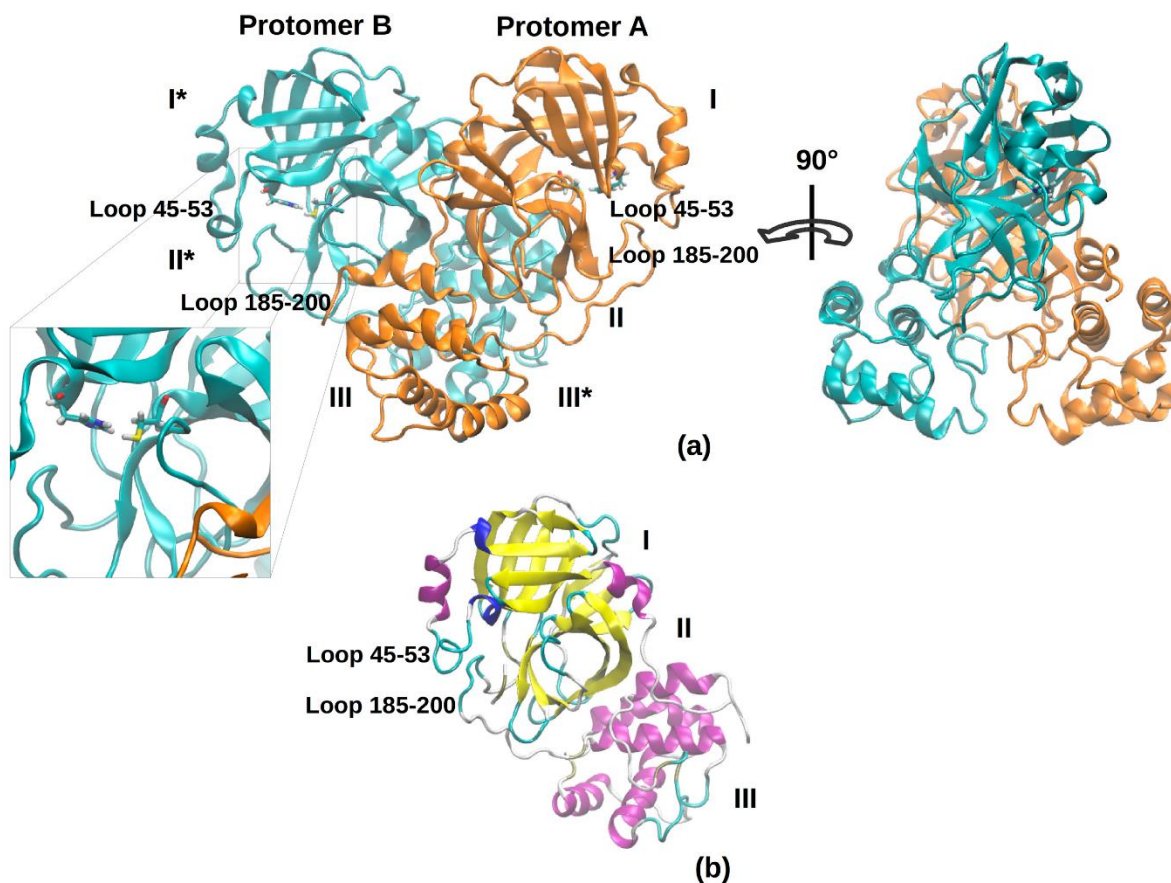


Рис. 2.4. 3D модель структури 3CLpro у димерній (а) та мономерній (б) формах. У димерній формі (а) два протомери представлені двома різними кольорами; домени I, II і III в ланцюжку А, а відповідні домени I*, II* і III* в ланцюгу В позначені римськими цифрами. У виділеному полі позначено каталітичну діаду (His-41 і Cys-145) і діапазон залишків, що визначають петлі зв'язування. У мономерній формі (б) елементи вторинної структури забарвлені у фіолетовий (α -спіралі), жовтий (β -нитки) і блакитний (петлі).

2.4. Комп'ютерне моделювання протівірусної активності

Початкова структура мономерного 3CLpro та його димерної форми була взята з PDB (PDB ID: 6LU7). Обидві протеази були змодельовані в апо-формі і ковалентно зв'язаний ліганд у вихідній структурі PDB видаляли, а залишок цистеїну переводили у відновлений стан. Таутомерний та протонований стани для всіх залишків були встановлені у стан за замовчуванням при pH = 7.

Моделювання проведено GROMACS із силовим полем AMBER99 [109–111]. Усі змодельовані структури центрувалися в триклінічному або додекаєдровому боксі з мінімальною відстанню 1,0 нм між кожним атомом білка та коробкою для відновлення, а водну модель TIP3P використано для сольватування системи [112]. Для димерного 3CLpro виконано три незалежних моделювання із різними початковими швидкостями.

Відстань між двома залишками в каталітичній діаді та між двома залишками в двох петлях, розраховано як мінімальна відстань між двома вибраними залишками за допомогою інструмента gmx mindist в GROMACS.

Виявлення та еволюція активного об'єму кишені під час молекулярно-динамічного моделювання здійснювалися за допомогою ПЗ MDpocket [113].

РОЗДІЛ III. СИНТЕЗ ТА ПРОТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ 6,7,8,9-ТЕТРАГІДРО-5H-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-a]АЗЕПІНУ

3.1. Синтез похідних 6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]азепіну

Аналіз літературних джерел свідчить про різноманітну фармакологічну активність похідних азепінів. Тому з метою пошуку потенційних біологічно активних речовин нами синтезовано похідні 6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]азепіну за схемами 1 і 2:

Схема 1

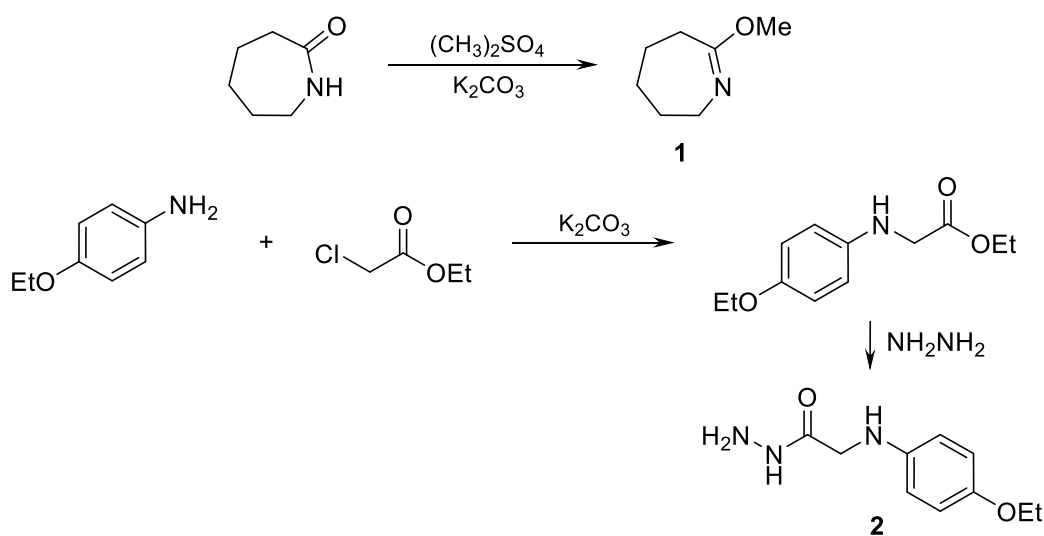
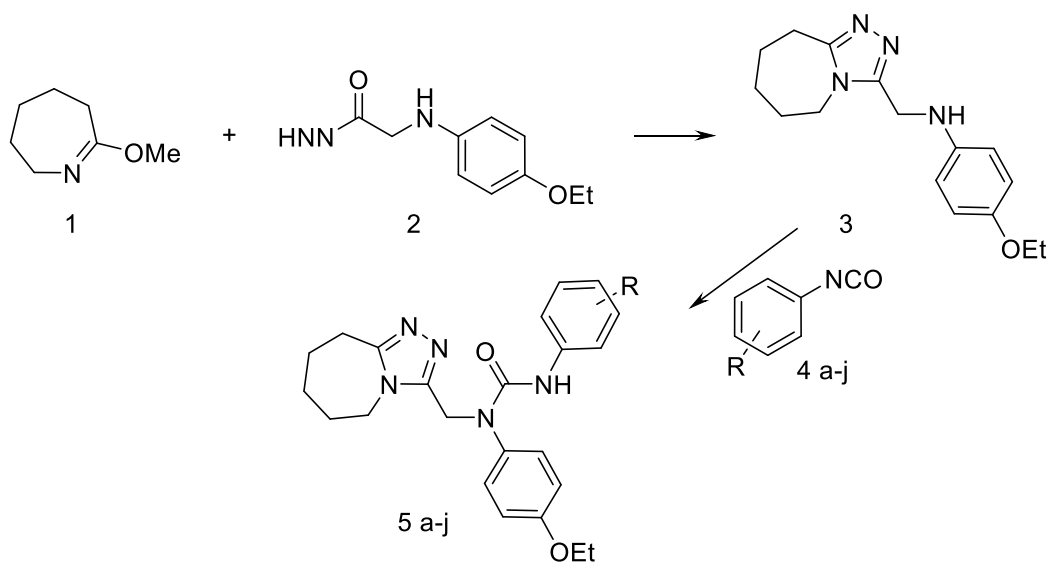


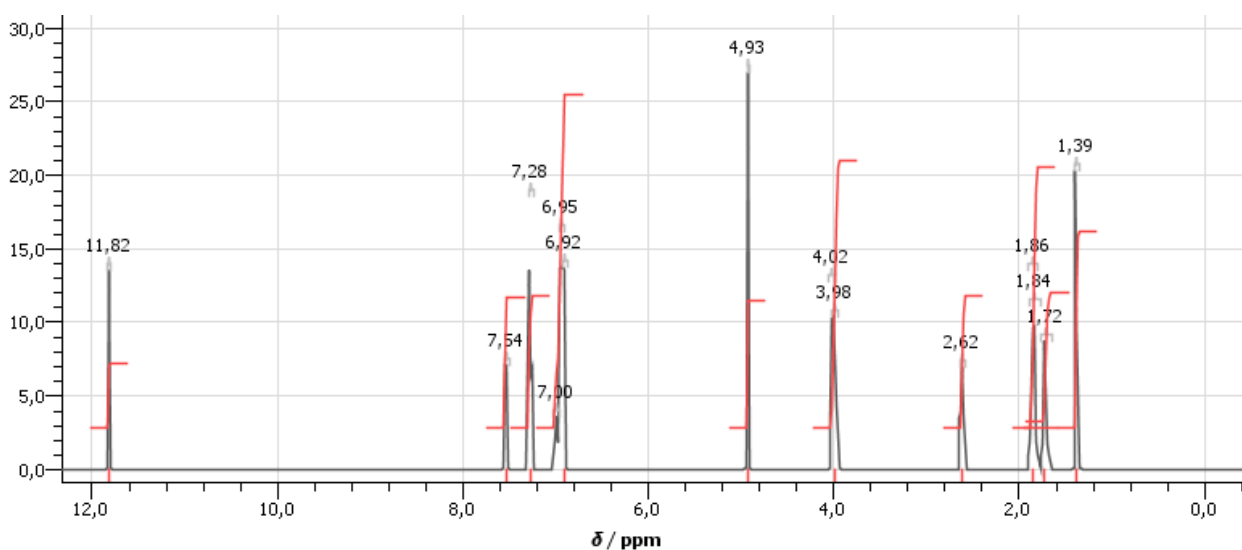
Схема 2



де 4,5: а) R=H; б) R=2-CH₃; в) R=3-CH₃; г) R=4-CH₃; д) R=2-OCH₃; е) R=3-OCH₃; з) R=4-OCH₃; ж) R= 2-Cl; з) R=3-Cl; и) R=4-Cl.

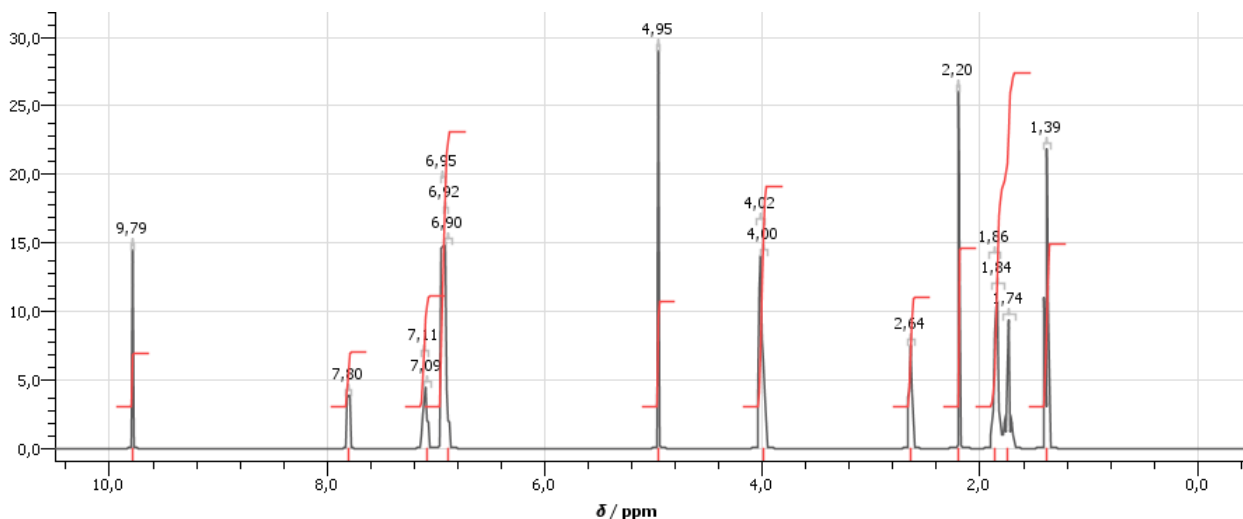
2-Метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7*H*-азепін **1** отримано алкілуванням капролактаму диметилсульфатом. 3-(4¹-Етоксифеніл)-(6,7,8,9-тетра-гідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-ілметил)-амін **3** отримували шляхом конденсація 2-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7*H*-азепіну **1** з гідразидом(4-етоксифеніламіно)оцтової кислоти **2** і подальшою циклізацією проміжного продукту. 1-(4¹-етоксифеніл)-3-феніл-1-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-іл-метил)сечовину **5a** одержано конденсацією 3-(4¹-етоксифеніл)-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-іл-метил)аміну **3** з фенілізоціанатом **4a** в сухому бензеновому середовищі.

Синтез 1-(4¹-етоксифеніл)-3-феніл-1-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-іл-метил)сечовина **5a.** До розчину 1,43 г (0,005 М) 3-(4¹-етоксифеніл)-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-іл-метил)амін **2** в 25 мл сухого бензену при перемішуванні додали 0,60 г (0,005 М) фенілізоціанату **4a** і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години. Після охолодження утворений осад фільтрують і сушать. Вихід 1,54 г (76%). $T_{пл} = 181-182$ °C (з етанолу). Аналіз: розрах. для C₂₃H₂₇N₅O₂, %: N 17.3. Знайдено, %: N 17.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1.44 (t, 3H, OCH₂CH₃), 1.72-1.89 (m, 6H, (CH₂)₃), 2.91 (m, 2H, 9-CH₂), 4.07 (d, 2H, OCH₂CH₃), 4.18 (m, 2H, 5-CH₂), 4.92 (s, 2H, NCH₂), 6.89 - 7.32 (m, 10H, C₆H₅+C₆H₄+NH)..



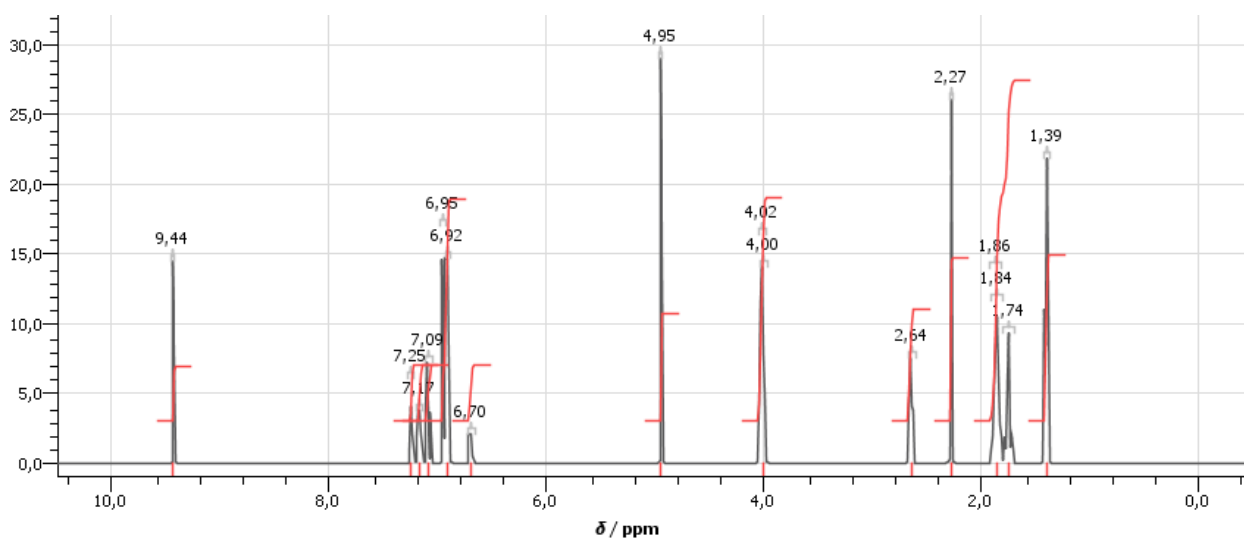
Синтез 1-(4¹-етоксифеніл)-1-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-ілметил)-3-(*o*-толіл)сечовину **5b одержано згідно **5a** з 1,43 г (0,005**

М) 3-(4¹-етоксифеніл)-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-іл-метил)амін **3** і 0,67 г (0,005 моль) *орто*-толілізоціанату **4b**. Вихід 1,49 г (71%). $T_{пл.} = 183-184$ °С (з етанолу). Аналіз: розрах. для C₂₄H₂₉N₅O₂. %: N 16.7. Знайдено, %: N 16.9. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1.39 (t, 3H, OCH₂CH₃), 1.59 - 1.86 (m, 6H, (CH₂)₃), 2.36 (s, 3H, CH₃), 2.85 (m, 2H, 9-CH₂), 4.08 (m, 4H, 5-CH₂+OCH₂CH₃), 4.95 (s, 2H, NCH₂), 6.95 і 7.13 (m, 4H, C₆H₄), 7.05 і 7.22 (d-d, 4H, C₆H₄), 7.95 (m, 1H, NH).

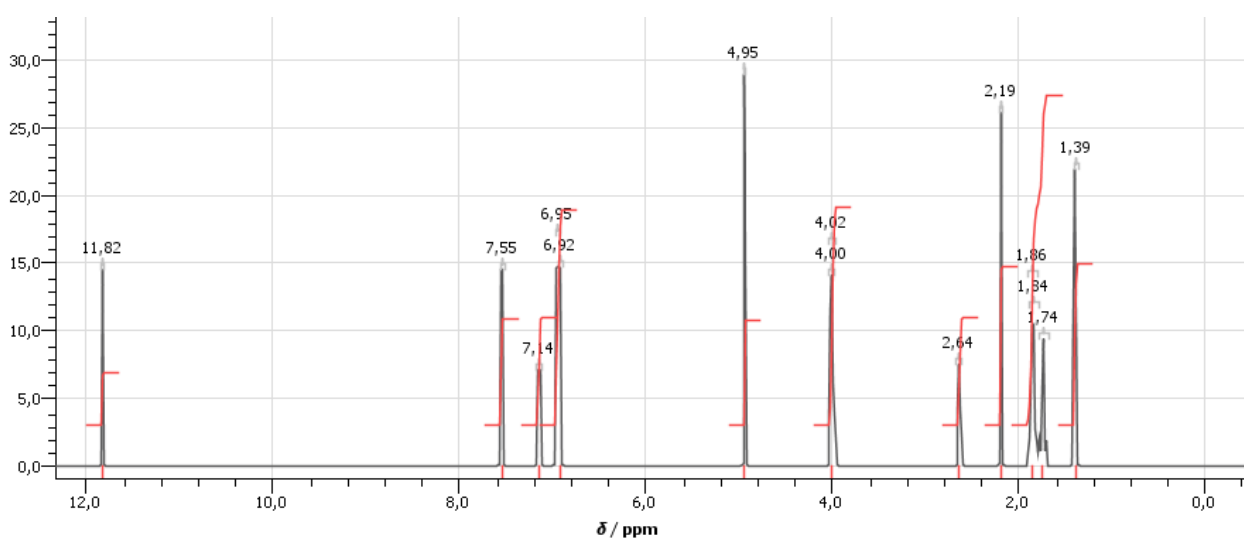


Синтез 1-(4¹-етоксифеніл)-1-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-ілметил)-3-(*м*-толіл)сечовину **5с одержано згідно **5a** з 1,43 г (0,005**

М) 3-(4¹-етоксифеніл)-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-іл-метил)амін **3** і 0,67 г (0,005 моль) *мета*-толілізоціанату **4c**. Вихід 1,57 г (75%). $T_{пл.} = 177-178$ °С (з етанолу). Аналіз: розрах. для C₂₄H₂₉N₅O₂. %: N 16.7. Знайдено, %: N 16.6. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1.42 (t, 3H, OCH₂CH₃), 1.61-1.91 (m, 6H, (CH₂)₃), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.83 (m, 2H, 9-CH₂), 4.03 (m, 4H, 5-CH₂ + OCH₂CH₃), 4.91 (s, 2H, NCH₂), 6.90 і 7.11 (m, 4H, C₆H₄), 7.03 і 7.19 (d-d, 4H, C₆H₄), 7.90 (m, 1H, NH).

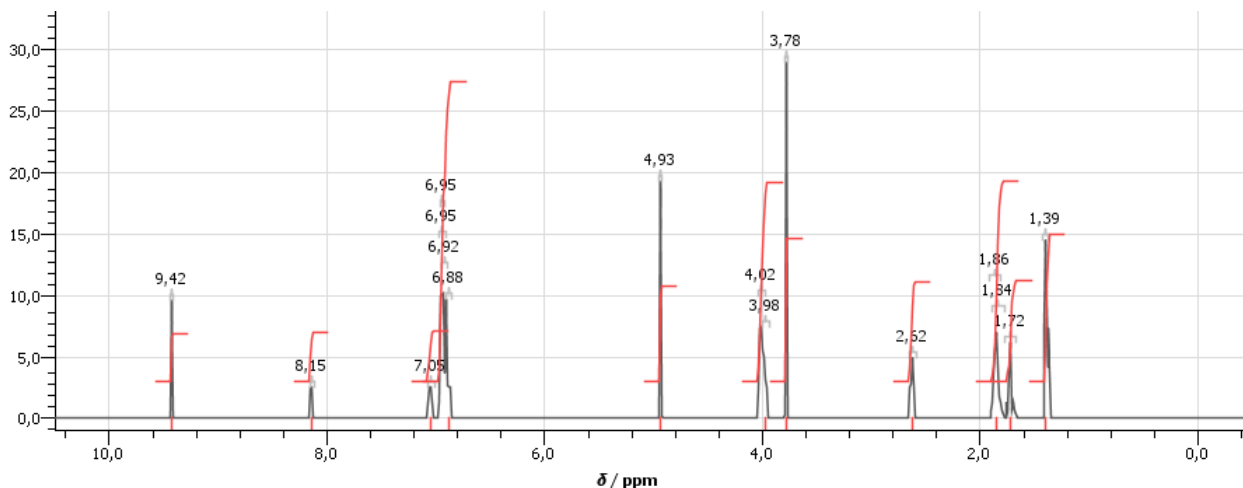


Синтез 1-(4¹-етоксифеніл)-1-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-ілметил)-3-(п-толіл)сечовину **5d** одержано згідно **5a** з 1,43 г (0,005 М) 3-(4¹-етоксифеніл)-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-ілметил)амін **3** і 0,67 г (0,005 моль) пара-толілізоціанату **4d**. Вихід 1,74 г (83%). $T_{пл.} = 185–186\text{ }^{\circ}\text{C}$ (з пропанолу-2). Аналіз: розрах. для $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$. %: N 16.7. Знайдено, %: N 16.8. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1.38 (t, 3H, OCH_2CH_3), 1.60-1.89 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_3$), 2.36 (s, 3H, OCH_3), 2.83 (m, 2H, 9- CH_2), 4.07 (m, 4H, 5- $\text{CH}_2 + \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.91 (s, 2H, NCH_2), 6.92 і 7.11 (d-d, 4H, C_6H_4), 7.03 і 7.18 (d-d, 4H, C_6H_4), 7.87 (s, 1H, NH).

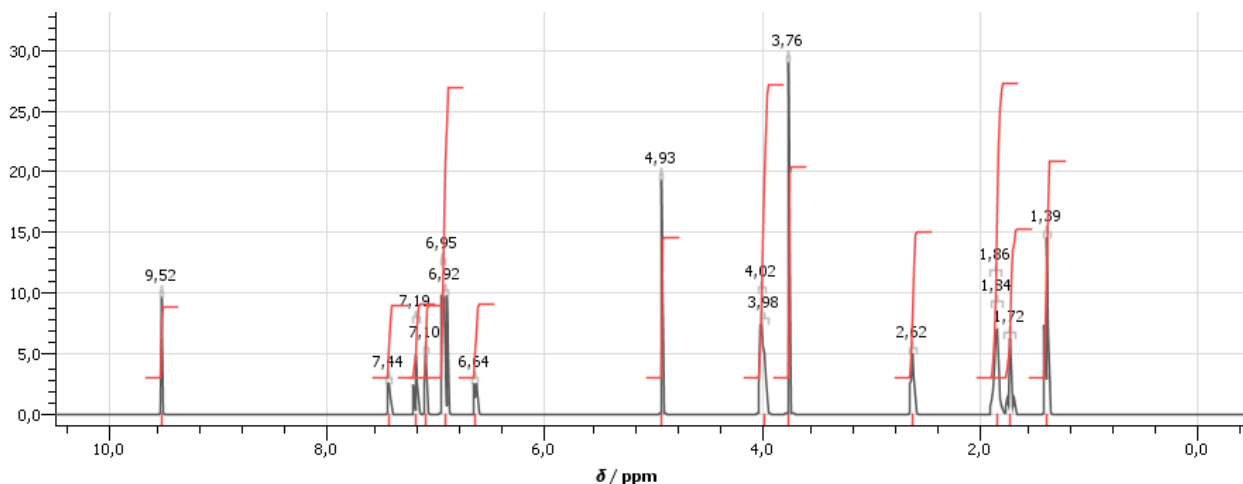


Синтез 1-(4¹-етоксифеніл)-3-(2²-метоксифеніл)-1-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-ілметил)-сечовину **5e** одержано згідно **5a** з 1,43 г (0,005 М) 3-(4¹-етоксифеніл)-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-ілметил)амін **3** і 0,75 г (0,005 моль) 2-метоксифенілізоціанату **4e**.

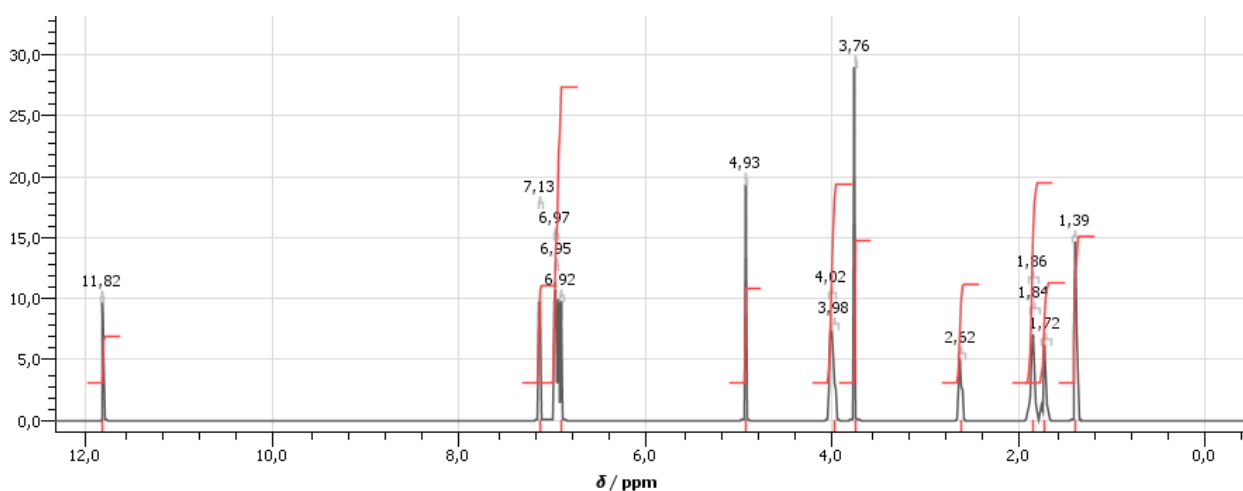
Вихід 1,42 г (65%). $T_{пл.} = 168-169\text{ }^{\circ}\text{C}$ (з пропанолу-2). Аналіз: розрах. для $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$. %: N 16.1. Знайдено, %: N 16.3. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1.34 (t, 3H, OCH_2CH_3), 1.57-1.83 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_3$), 2.84 (m, 2H, 9- CH_2), 3.58 (s, 3H, OCH_3), 4.07 (m, 4H, 5- $\text{CH}_2+\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.97 (s, 2H, NCH_2), 6.91 і (m, 4H, C_6H_4), 7.01 і 7.22 (d-d, 4H, C_6H_4), 8.05 (d, 1H, NH).



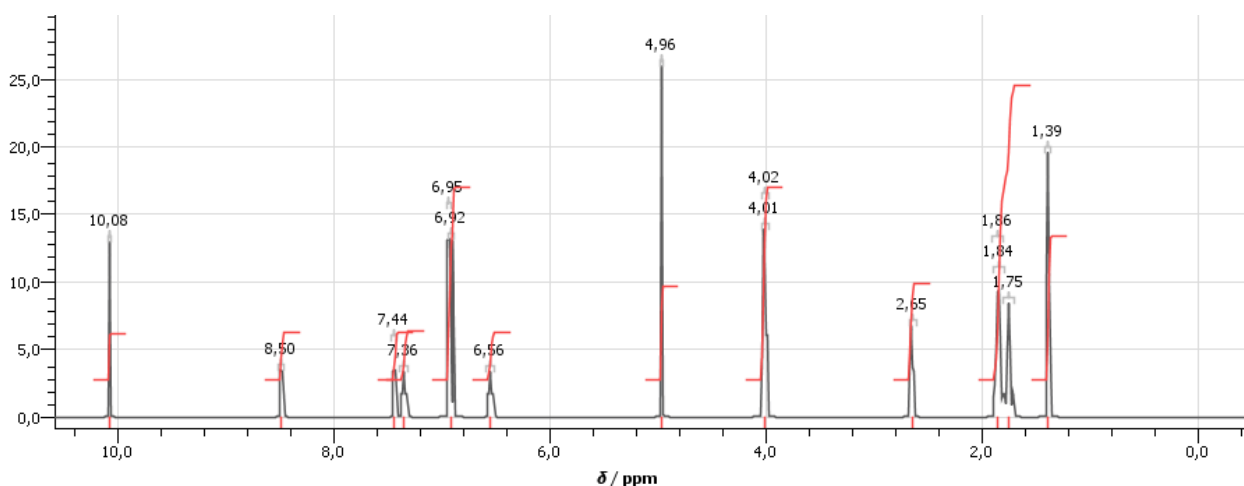
Синтез 1-(4¹-етоксифеніл)-3-(3²-метоксифеніл)-1-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-ілметил)сечовину 5f одержано згідно **5a** з 1,43 г (0,005 М) 3-(4¹-етоксифеніл)-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-ілметил)амін **3** і 0,75 г (0,005 моль) 3-метоксифенілізоціанату **4f**. Вихід 1,57 г (72%). $T_{пл.} = 196-197\text{ }^{\circ}\text{C}$ (з пропанолу-2). Аналіз: розрах. для $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$. %: N 16.1. Знайдено, %: N 16.1. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1.39 (t, 3H, OCH_2CH_3), 1.61-1.88 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_3$), 2.89 (m, 2H, 9- CH_2), 3.63 (s, 3H, OCH_3), 4.09 (m, 4H, 5- $\text{CH}_2+\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.95 (s, 2H, NCH_2), 6.89-7.11 (m, 4H, C_6H_4), 7.05 і 7.18 (d-d, 4H, C_6H_4), 8.09 (s, 1H, NH).



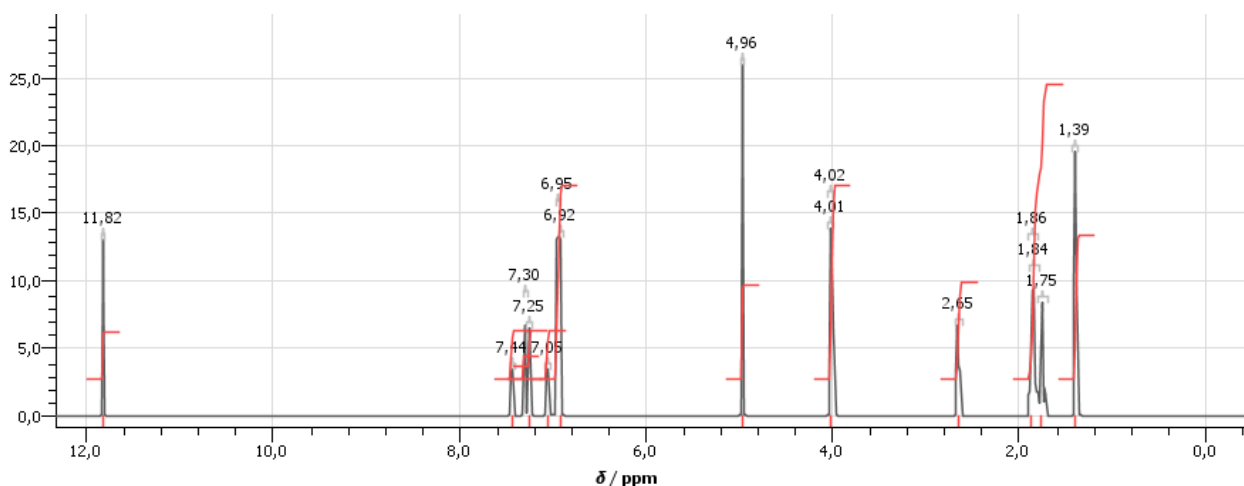
Синтез 1-(4¹-етоксифеніл)-3-(4²-метоксифеніл)-1-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-ілметил)-сечовини 5g одержано згідно **5a** з 1,43 г (0,005 М) 3-(4¹-етоксифеніл)-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-ілметил)амін **3** і 0,75 г (0,005 моль) 4-метокси-фенілізоціанату **4g**. Вихід 1,70 г (78%). $T_{пл.} = 205–206\text{ }^{\circ}\text{C}$ (з пропанолу-2). Аналіз: розрах. для $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$. %: N 16.1. Знайдено, %: N 16.0. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1.41 (t, 3H, OCH_2CH_3), 1.65-1.93 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_3$), 2.85 (m, 2H, 9- CH_2), 3.65 (s, 3H, OCH_3), 4.10 (m, 4H, 5- CH_2 + OCH_2CH_3), 4.93 (s, 2H, NCH_2), 6.91 і 7.10 (d-d, 4H, C_6H_4), 7.06 і 7.17 (d-d, 4H, C_6H_4), 8.12 (s, 1H, NH).



Синтез 3-(2²-хлорфеніл)-1-(4¹-етоксифеніл)-1-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-ілметил)сечовину 5h одержано згідно **5a** з 1,43 г (0,005 М) 3-(4¹-етоксифеніл)-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-ілметил)амін **3** і 0,77 г (0,005 моль) 2-хлорфенілізоціанату **4h**. Вихід 1,65 г (75%). $T_{пл.} = 213–214\text{ }^{\circ}\text{C}$ (з пропанолу-2). Аналіз: розрах. для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_2$. %: N 15.9. Знайдено, %: N 16.1. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1.39 (t, 3H, OCH_2CH_3), 1.69-1.85 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_3$), 2.89 (m, 2H, 9- CH_2), 4.05 (q, 2H, OCH_2CH_3), 4.10 (m, 2H, 5- CH_2), 4.85 (s, 2H, NCH_2), 6.95 і 7.16 (d-d, 4H, C_6H_4), 7.13-7.53 (m, 4H, C_6H_4), 7.53 (s, 1H, NH).

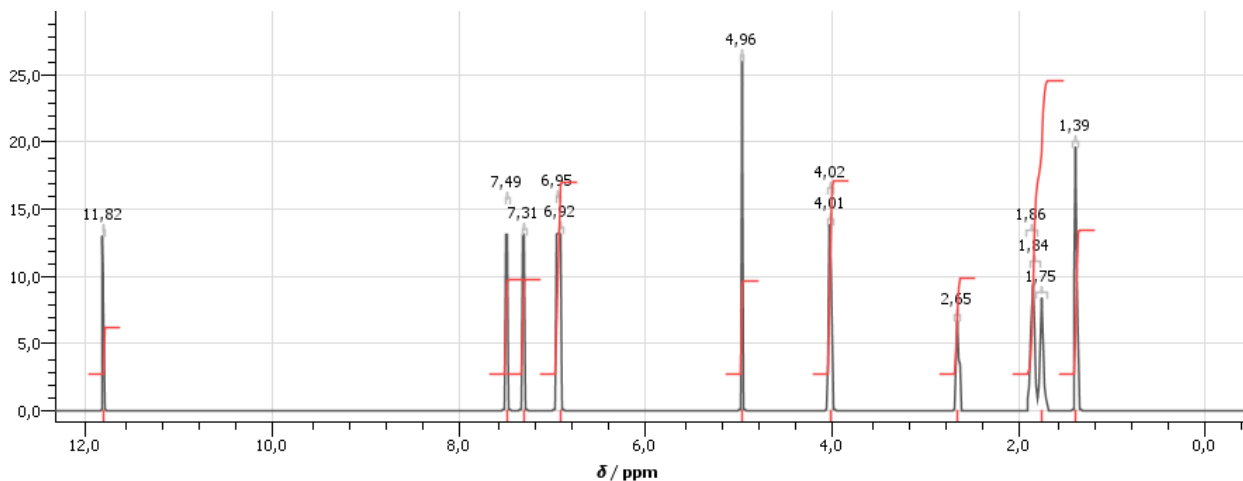


Синтез 3-(3²-хлорфеніл)-1-(4¹-етоксифеніл)-1-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-ілметил)сечовина 5i одержано згідно **5a** з 1,43 г (0,005 М) 3-(4¹-етоксифеніл)-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-ілметил)амін **3** і 0,77 г (0,005 моль) 3-хлорфенілізо-ціанату **4i**. Вихід 1,76 г (80%). $T_{пл.} = 191-192\text{ }^{\circ}\text{C}$ (з пропанолу-2). Аналіз: розрах. для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_2$. %: N 15.9. Знайдено, %: N 15.7. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1.41 (t, 3H, OCH_2CH_3), 1.71-1.89 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_3$), 2.90 (m, 2H, 9- CH_2), 4.08 (q, 2H, OCH_2CH_3), 4.13 (m, 2H, 5- CH_2), 4.87 (s, 2H, NCH_2), 6.92 і 7.13 (d-d, 4H, C_6H_4), 7.11-7.39 (m, 4H, C_6H_4), 7.32 (s, 1H, NH).



Синтез 3-(4²-хлорфеніл)-1-(4¹-етоксифеніл)-1-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-ілметил)сечовину 5j одержано згідно **5a** з 1,43 г (0,005 М) 3-(4¹-етоксифеніл)-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-ілметил)амін **3** і 0,77 г (0,005 моль) 4-хлорфенілізоціанату **4j**. Вихід 1,91 г (87%). $T_{пл.} = 214-215\text{ }^{\circ}\text{C}$ (з етанолу). Аналіз: розрах. для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_2$. %: N

15.9. Знайдено, %: N 16.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1.44 (t, 3H, OCH₂CH₃), 1.71-1.90 (m, 6H, (CH₂)₃), 2.91 (m, 2H, 9-CH₂), 4.07 (d, 2H, OCH₂CH₃), 4.16 (m, 2H, 5-CH₂), 4.89 (s, 2H, NCH₂), 6.90 і 7.18 (d-d, 4H, C₆H₄), 7.13 і 7.36 (d-d, 4H, C₆H₄), 7.28 (s, 1H, NH).



Наведені результати синтезу свідчать, що нові похідні 6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]азепіну за температурами плавлення та елементним аналізом є хімічно чистими речовинами і відповідають заявленим структурам.

3.2. Коефіцієнти ліофільності

6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]азепінів

Коефіцієнти ліофільності, біоконцентрації та число гідрофільно-ліпофільного балансу нових похідних 6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]азепінів обраховано за допомогою ПЗ ChemAxon (Табл. 3.1) [114, 115].

Таблиця 3.1

Коефіцієнти ліофільності та біоконцентрації

	LogP	HLB	logD			LogP	HLB	logD	
			pH	logD				pH	logD
5a	3,26	10,27	1,50	2,47	5f	3,00	11,26	1,50	2,21
			5,00	3,25				5,00	3,00
			6,50	3,26				6,50	3,00
			7,40	3,26				7,40	3,00
5b	3,27	9,85	1,50	2,93	5g	3,00	11,26	1,50	2,21

			5,00	3,72				5,00	3,00
			6,50	3,72				6,50	3,00
			7,40	3,72				7,40	3,00
5c	3,72	9,85	1,50	2,93	5h	3,77	10,16	1,50	2,98
			5,00	3,72				5,00	3,77
			6,50	3,72				6,50	3,77
			7,40	3,72				7,40	3,77
5d	3,72	9,85	1,50	2,93	5i	3,77	10,16	1,50	2,98
			5,00	3,72				5,00	3,77
			6,50	3,72				6,50	3,77
			7,40	3,72				7,40	3,77
5e	3,00	11,26	1,50	2,21	5j	3,77	10,16	1,50	2,98
			5,00	3,00				5,00	3,77
			6,50	3,00				6,50	3,77
			7,40	3,00				7,40	3,77

Таким чином, LogP для нових похідних 6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4] триазоло[4,3-*a*]азепінів знаходиться в проміжку від 3,00 до 3,77; показник LogD, не залежно від рН середовища, не перевищує значень 3,77; число HLB – гідрофільно-ліпофільного балансу – знаходиться в межах 9,85–11,26.

Тобто, нами встановлено, що сполуки **5-a-j**, у своїй більшості є водорозчинними, здатні до самостійного проникнення у клітину та не акумулюються в ній, що робить одержані сполуки перспективними щодо подальших біологічних досліджень.

3.3. Дослідження протівірусної активності похідних похідні 6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепіну [116, 117]

Як мішені для молекулярного докінгу нами було обрано 3CLpro – 3-хімотрипсин-подібна цистеїнова протеаза, яка здійснює контроль реплікації коронавірусу і відіграє провідну роль у його життєвому циклі.

В результаті молекулярного докінгу синтезованих сполук з білком 3CLpro вірусу SARS-CoV-2 було показано, що серед похідних 6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепінів найвищу енергію зв'язування із субстратом мають сполуки **5a** і **5i** (див. табл. 3.2)

Таблиця 3.2.

Енергії зв'язування субстрат–ліганд

Сполука	3CLpro
5a	6.3
5i	6.1

Отже, нами показано, що 1-(4¹-етоксифеніл)-3-феніл-1-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]три-азоло[4,3-*a*]азепін-3-іл-метил)сечовина **5a** та 3-(3²-хлорфеніл)-1-(4¹-етоксифеніл)-1-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-ілметил)сечовина **5i** суттєво впливають на перетворення поліпротеїнів, що трансклюються вірусною РНК, реалізуючи вплив порушенням нормального функціонування 3CLpro.

Аналіз даних свідчить, що досліджувані сполуки **5a**, **i** можуть стати базисом щодо створення новітніх протівірусних препаратів щодо COVID-19, спричиненого SARS-CoV-2.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз наукової літератури щодо синтезу та дослідженню фізіологічної активності похідних азепінів свідчить, що вони здатні виявляти різноманітну фармакологічну активність, а саме як: інгібітори фарнезилтрансферази, транслокази 1, протеїнкінази А та В, катепсину К, хемокіну, ацетилхолін-естерази, хемокінових рецепторів CC , злиття мембран, агоністами 5-HT_{2C}-рецепторів; при лікуванні хвороби Альцгеймера, ожиріння, судом, безсоння, депресії, як максимумів, так і мінімумів біполярного розладу, часткових нападів у людей з епілепсією; як потенційні протипухлинні засоби, перспективні лідери для подальшого пошуку засобів проти ВІЛ, як психотропний засіб, як стабілізуючі настрій ліки, як препарати для відмови від куріння, як антигістамінний засіб тощо. Встановлено, що перспективним шляхом пошуку фізіологічно-активних речовин, серед похідних похідні 6,7,8,9-тетра-гідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепінів є хімічна модифікація замісників.
2. Синтезовано невідомі в науковій літературі похідні 6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепінів **5a–j** та досліджено їх фізико-хімічні і спектральні властивості.
3. Проведено молекулярний докінг похідних 6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепіну. В якості субстрату використано білок 3CLpro. Показано, що всі досліджувані сполуки зв'язуються із субстратом.
4. Доведено, що 1-(4¹-етоксифеніл)-3-феніл-1-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-іл-метил)сечовина **5a** та 3-(3²-хлорфеніл)-1-(4¹-етоксифеніл)-1-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-ілметил)сечовина **5i** суттєво впливають на перетворення поліпротеїнів, що транслюються вірусною РНК, реалізуючи вплив порушенням нормального функціонування 3CLpro і можуть бути базисом для створення новітніх противірусних засобів щодо COVID-19.

5. Результати досліджень кваліфікаційної роботи можуть бути використані в навчальному процесі з хімічних дисциплін у закладах вищої освіти медичного та фармацевтичного спрямування.

ПЕРЕЛІК ІНФОРМАЦІЙНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Wu, F., Zhao, S., Yu, B., et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020. Vol. 579, № 7798. P. 265–269.
2. Zhou, P., Yang, X.-L., Wang, X.-G., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020. Vol. 579, № 7798. P. 270–273.
3. Chen, Y., Liu, Q., Guo, D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology*. 2020. Vol. 92, №. 4. P. 418–423.
4. Xue, X., Yu, H., Yang, H., et al. Structures of Two Coronavirus Main Proteases: Implications for Substrate Binding and Antiviral Drug Design. *Journal of Virology*. 2008. Vol. 82, №. 5. P. 2515–2527.
5. Anand, K., Ziebuhr, J., Wadhwani, P., et al. Coronavirus Main Proteinase (3CLpro) Structure: Basis for Design of Anti-SARS Drugs. *Science*. 2003. Vol. 300, №. 5626. P. 1763–1767.
6. Naqvi, A. A. T., Fatima, K., Mohammad, T., et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2020. Vol. 1866, №. 10. P. 165878.
7. Wang, M., Yan, M., Xu, H., et al. SARS-CoV Infection in a Restaurant from Palm Civet. *Emerging Infectious Diseases*. 2005. Vol. 11, №. 12. P. 1860–1865.
8. Haagmans, B. L., Osterhaus, A. D. M. E. Nonhuman Primate Models for SARS. *PLoS Medicine*. 2006. Vol. 3, №. 5. P. e194.
9. Yang, S., Chen, S.-J., Hsu, M.-F., et al. Synthesis, Crystal Structure, Structure–Activity Relationships, and Antiviral Activity of a Potent SARS Coronavirus 3CL Protease Inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2006. Vol. 49, No. 16. P. 4971–4980.

10. Patick, A. K., Potts, K. E. Protease inhibitors as antiviral agents. *Clin. Microbiol. Rev.* 1998. 11 (4), pp. 614–627.
11. Count, D. J. Le. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky, P. W. Rees, and E. F. V. Scriven, Eds.; Pergamon, Oxford. 1996. vol. 9. p. 1.
12. Proctor, G. R., Redpath, J. *Monocyclic Azepines: The Syntheses and Chemical Properties of the Monocyclic Azepines*. John Wiley & Sons Ltd., Chichester. 1996. vol. 56. p. 1.
13. Barluenga, J. Fischer carbene complexes. A new tool for heterocyclic synthesis. *Pure and Applied Chemistry*. 2002. Vol. 74, № 8. P. 1317–1325.
14. Byrne, L. A., Gilheany, D. G. Simple Syntheses of Seven-Membered Rings via an Entropy/Strain Reduction Strategy. *Synlett*. 2004. № 6. P. 933–943.
15. Surman, M. D.; Hutchings, R. H., *Science of Synthesis: Azepines, Cyclopentazepines, and Phosphorus Analogues: Category 2, Hetarenes and Related Ring Systems* / за ред. Weinreb, Schaumann. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2004. vol. 17, p. 749.
16. Meigh, J.-P. K.; *Science of Synthesis*, за ред. Weinreb, Schaumann. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2004. vol. 17, p. 825.
17. Huisgen, R., Vossius, D., Appl, M. Die Thermolyse des Phenylazids in primären Aminen; die Konstitution des Dibenzamils. *Chemische Berichte*. 1958. Vol. 91, № 1. P. 1–12.
18. Doering, W. vo. E., Odum, R. A. Ring enlargement in the photolysis of phenyl azide. *Tetrahedron*. 1966. Vol. 22, № 1. P. 81–93.
19. Martínez-Mayorga, K., Medina-Franco, J. L., Mari, S., et al. The Conformational Behavior of Novel Glycosidase Inhibitors with Substituted Azepan Structures: An NMR and Modeling Study. *European Journal of Organic Chemistry*. 2004. Vol. 2004, № 20. P. 4119–4129.
20. Qadir, M., Cobb, J., Sheldrake, P. W., et al. Conformation Analyses, Dynamic Behavior and Amide Bond Distortions of Medium-sized Heterocycles. 1. Partially and Fully Reduced 1-Benzazepines. *The Journal of Organic Chemistry*. 2005. Vol. 70, № 5. P. 1545–1551.

21. Takami, S., Oshida, A., Tawada, Y., et al. Selenium Dioxide Oxidations of Di-alkyl-3*H*-Azepines: The First Synthesis of 2-Azatropone from Oxidation of 2,5-Di-*tert*-butyl-3*H*-azepine. *The Journal of Organic Chemistry*. 2000. Vol. 65, № 19. P. 6093–6096.
22. Kowalski, D., Erker, G., Kotila, S. 3*H*-Azepines by Intramolecular Condensation Reaction of 1,6-Diamino-1,3,5-hexatrienes. *Liebigs Annalen*. 2006. Vol. 1996, № 6. P. 887–890.
23. Boyd, G. V. Houben-Weyl: Preparative Methods in Organic Chemistry, E. Schau-mann, Ed.; Thieme, Stuttgart. 1997. vol. E 9d. p. 336.
24. Cossy, J., Taillier, C., Hameury, T., et al. Synthesis of 3-Oxoazacyclohept-4-enes by Ring-closing Metathesis. Application to the Synthesis of an Inhibitor of Ca-thepsin K. *Heterocycles*. 2006. Vol. 67, № 2. P. 549.
25. Ikemoto, T., Ito, T., Nishiguchi, A., et al. Facile synthesis of 7–10 membered rings by intramolecular condensation using dialkylcarbonate as solvent. *Tetrahedron Letters*. 2004. Vol. 45, № 51. P. 9335–9339.
26. Ikemoto, T., Ito, T., Nishiguchi, A., et al. Practical Synthesis of an Orally Active CCR5 Antagonist, 7-{4-[2-(Butoxy)-ethoxy]phenyl}-N-(4-{[methyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino]methyl}phenyl)-1-propyl-2,3-dihydro-1*H*-1-benzazepine-4-carbox-amide. *Organic Process Research & Development*. 2005. Vol. 9, № 2. P. 168–173.
27. Ferraccioli, R., Carezzi, D., Catellani, M. Palladium-Catalyzed Cyclization of *N*-*n*-Butyl, *N*-(*o*-Iodobenzyl)-3-butenamides: Six- versus Seven- and Eight-membered Ring Formation. *Synlett*. 2002. Vol. 2002, № 11. P. 1860–1864.
28. Horiguchi, Y., Saitoh, T., Kashiwagi, T., et al. Synthesis of 1,2-Dihydrobenz[*c*]azepin-3-one via Acid-catalyzed Cyclization of *N*-Arylmethyl-*N*-methyl-3-phenylsulfanylacrylamide. *Heterocycles*. 2002. Vol. 57, № 6. P. 1063.
29. Sano, T., Horiguchi, Y., Saitoh, T., et al. Synthesis of 2,3,4,5-Tetrahydro-1*H*-2-benzazepines via Pummerer-Type Cyclization of *N*-Arylmethyl-*N*-(3-phenylsulfanylpropyl)formamides. *Heterocycles*. 2001. Vol. 54, № 2. P. 967.

30. Klötgen, S., Würthwein, E.-U. 1,7-Electrocyclisations of 4-azaheptatrienyl lithium compounds to 4,5-dihydroazepines. *Tetrahedron Letters*. 1995. Vol. 36, № 39. P. 7065–7068.
31. Klötgen, S., Fröhlich, R., Würthwein, E.-U. 1,7-Electrocyclisation reactions of 2-azaheptatrienyl lithium compounds: Synthesis of 1-acyl-2,3-dihydroazepines. *Tetrahedron*. 1996. Vol. 52, № 47. P. 14801–14812.
32. Bacqué, E., Qacemi, M. El, Zard, S. Z. Tin-Free Radical Cyclizations for the Synthesis of 7-Azaoxindoles, 7-Azaindolines, Tetrahydro[1,8]naphthyridines, and Tetrahydro-5*H*-pyrido[2,3-*b*]azepin-8-ones. *Organic Letters*. 2004. Vol. 6, № 21. P. 3671–3674.
33. Garbacia, S., Desai, B., Lavastre, O., et al. Microwave-Assisted Ring-Closing Metathesis Revisited. On the Question of the Nonthermal Microwave Effect. *The Journal of Organic Chemistry*. 2003. Vol. 68, № 23. P. 9136–9139.
34. Bringmann, G., Pfeifer, R.-M., Rummey, C., et al. Synthesis of Enantiopure Axially Chiral C₃-Symmetric Tripodal Ligands and Their Application as Catalysts in the Asymmetric Addition of Dialkylzinc to Aldehydes. *The Journal of Organic Chemistry*. 2003. Vol. 68, № 18. P. 6859–6863.
35. Doyle, M. P., Hu, W., Timmons, D. J. Highly Stereoselective Syntheses of Five- and Seven-Membered Ring Heterocycles from Ylides Generated by Catalytic Reactions of Styryldiazoacetates with Aldehydes and Imines. *Organic Letters*. 2001. Vol. 3, № 23. P. 3741–3744.
36. Knobloch, K., Keller, M., Eberbach, W. The Synthesis of Annulated Azepin-3-one Derivatives from 1,3,4-Pentatrienyl Nitrones by a Heterocyclization–Rearrangement Sequence. *European Journal of Organic Chemistry*. 2001. Vol. 2001. 3313.
37. Saito, K., Tomita, T., Ishiguro, H. Photochemistries of Oxadiazabicyclo[1.2.4]nonadiene, Oxadiazabicyclo[2.2.3]nonadiene, and Oxatriazabicyclo[2.2.3]nonadiene Systems: Cycloreversion Reactions to Generate Azepine or Diazepine Derivatives and Isomerization Reaction of Oxadiazabicyclo[2.2.3]*n*. *Heterocycles*. 1999. Vol. 51, № 1. P. 141.

38. Murata, S., Abe, S., Tomioka, H. Photochemical Reactions of Mesityl Azide with Tetracyanoethylene: Competitive Trapping of Singlet Nitrene and Didehydro-azepine. *The Journal of Organic Chemistry*. 1997. Vol. 62, № 10. P. 3055–3061.
39. Maltsev, A., Bally, T., Tsao, M.-L., et al. The Rearrangements of Naphthylnitrenes: UV/Vis and IR Spectra of Azirines, Cyclic Ketenimines, and Cyclic Nitrile Ylides. *Journal of the American Chemical Society*. 2004. Vol. 126, № 1. P. 237–249.
40. Gireaud, L., Chaveriat, L., Stasik, I., et al. Synthesis of 6-amino-6-deoxy-d-gulono-1,6-lactam and l-gulono-1,6-lactam derived from corresponding 5,6-O-sulfinyl hexono-1,4-lactones. *Tetrahedron*. 2006. Vol. 62, № 31. P. 7455–7458.
41. Lindström, U. M., Somfai, P. A Highly Stereoselective Aza-[3,3]-Claisen Rearrangement of Vinylaziridines as a Novel Entry to Seven-Membered Lactams. *Journal of the American Chemical Society*. 1997. Vol. 119, № 35. P. 8385–8386.
42. Chong, H., Ganguly, B., Broker, G. A., et al. Stereoselective and regioselective synthesis of azepane and azepine derivatives via piperidine ring expansion. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. 2002. № 18. P. 2080–2086.
43. Grellier, M., Pfeffer, M. Heterocyclization, deprotection and isomerization in an intramolecular palladium-catalysed tertiary amine–allyl coupling reaction. *Chem. Commun.* 1996. № 19. P. 2257–2258.
44. Tsuchiya, T., Oishi, A., Shibuya, I., et al. Two-carbon extension of N,N-disubstituted amides with bis(trimethylsilyl)thio ketene affording N,N-disubstituted 3-oxothioamides. *Chemical Communications*. 1996. № 14. P. 1621.
45. Mphahlele, M. J., Modro, T. A. Beckmann Rearrangement of Oximes Derived from Ring and Side Chain Substituted 3-Phosphonomethylcyclohexenones†. *Journal of Chemical Research*. 1998. № 4. P. 198–199.
46. Nakamura, K., Morie, T., Kato, S. New Approach to (3R,4R)-3-Amino-N-benzoyloxycarbonyl-4-hydroxy-hexahydro-1H-azepine Using Ring Expansion of

- Optically Active Piperidine Derivative. *Heterocycles*. 1998. Vol. 48, № 3. P. 427.
47. Sahasrabudhe, K., Gracias, V., Furness, K., et al. Asymmetric Schmidt Reaction of Hydroxyalkyl Azides with Ketones. *Journal of the American Chemical Society*. 2003. Vol. 125, № 26. P. 7914–7922.
48. Saito, K., Emoto, Y. Photochemistry of Heterocyclic Cage Compound: Photoreaction of 2,7-Dihydroazepine to Give 2,3-Dihydroazepine and Photoreaction of the 2,3-Dihydroazepine to Form 1,2-Dihydroaniline. *Heterocycles*. 2001. Vol. 54, № 2. P. 567.
49. Wender, P. A., Pedersen, T. M., Scanio, M. J. C. Transition Metal-Catalyzed Hetero-[5+2]Cycloadditions of Cyclopropyl Imines and Alkynes: Dihydroazepines from Simple, Readily Available Starting Materials. *Journal of the American Chemical Society*. 2002. Vol. 124, № 51. P. 15154–15155.
50. Lautens, M., Fillion, E., Sampat, M. Base-Induced Ring Opening of Aza- and Thioxa[3.2.1] and -[3.3.1]bicycles as an Enantioselective Approach to Azepines, Thiepines, and Thiocines. *The Journal of Organic Chemistry*. 1997. Vol. 62, № 21. P. 7080–7081.
51. Wolfe, M. S., Dutta, D., Aubé, J. Stereoselective Synthesis of Freidinger Lactams Using Oxaziridines Derived from Amino Acids. *The Journal of Organic Chemistry*. 1997. Vol. 62, № 3. P. 654–663.
52. Jeong, I.-Y., Lee, W. S., Goto, S., et al. Novel heterocyclic ring-expansion and/or dehydration-hydration reactions of propargylic and allenylic hydroxy γ -lactams in the presence of strong base or Lewis acid. *Tetrahedron*. 1998. Vol. 54, № 48. P. 14437–14454.
53. Valacchi, M., Cabri, W., Mordini, A., et al. A New Carbanionic One-Carbon Ring Enlargement-Alkylation of Lactams. *Synlett*. 2003. № 13. P. 2025–2028.
54. Pauvert, M., Collet, S., Guingant, A. Silver nitrate-promoted ring enlargement of 1-tribromomethyl-1,2-dihydro- and 1-tribromomethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline derivatives: application to the synthesis of the anti-anginal zatebradine. *Tetrahedron Letters*. 2003. Vol. 44, № 22. P. 4203–4206.

55. Pauvert, M., Dupont, V., Guingant, A. A Facile Access to the 1,5-Dihydro- and 1, 3,4,5-Tetrahydro-benzo[*b*]azepin-2-one Ring Systems via a New Ring Enlarge-ment. *Synlett*. 2002. № 8. P. 1350–1352.
56. Loones, K. T. J., Maes, B. U. W., Dommissie, R. A., et al. The first tandem double palladium-catalyzed aminations: synthesis of dipyrido[1,2-*a*:3',2'-*d*]imidazole and its benzo- and aza-analogues. *Chem. Commun.* 2004. № 21. P. 2466–2467.
57. Viallon, L., Reinaud, O., Capdevielle, P., et al. Synthesis of tetrahydroazocino- and dihydroazepino-1,2-benzoquinones via amino-claisen rearrangement of 4-(2-vinylazetidino and aziridino)-1,2-benzoquinones. *Tetrahedron Letters*. 1995. Vol. 36, № 27. P. 4787–4790.
58. Satake, K., Cordonier, C., Kubota, Y., et al. Plausible Mechanism for the Formation of 2-Methoxy-2*H*-azepine Derivatives from 3*H*-Azepines Using Bromine and NBS. *Heterocycles*. 2003. Vol. 60, № 10. P. 2211.
59. Cordonier, C. E. J., Satake, K., Atarashi, M., et al. Reaction of 2-Methoxy-3 *H* -azepine with NBS: Efficient Synthesis of 2-Substituted 2 *H* -Azepines. *The Journal of Organic Chemistry*. 2005. Vol. 70, № 9. P. 3425–3436.
60. Saito, K., Kondo, S., Suzuki, H., et al. Electrochemistry of 7-Carboethoxycycloheptatriene and Its Aza-analogues: Ring Construction of Azepine Derivatives to Aniline Derivatives by Oxidation and N–N Bond Rupture of Diazepine Derivatives to 1-Amino-4-cyano-1,3-butadiene Derivatives by Reduction. *Heterocycles*. 1998. Vol. 48, № 6. P. 1151.
61. Satake, K., Tawada, Y., Okamoto, H., et al. Synthesis and characterization of 2-methoxy-2*H*-azepines: the first isolation of 2-azanorcaradiene, the valence isomer of 3*H*-azepine. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. 1997. № 14. P. 2015–2018.
62. Odum, R. A., Schmall, B. Photoisomerization of 3*H*-Azepines. *Journal of Chemical Research*. 1997. № 8. P. 276–277.
63. Rigby, J. H., Pigge, F. C. Asymmetric Induction in the Metal-Promoted [6.πi. + 2.πi.] Cycloaddition of Azepines. Application to the Construction of Tropane

- Alkaloids and the Total Synthesis of (+)-Ferruginine. *The Journal of Organic Chemistry*. 1995. Vol. 60, № 23. P. 7392–7393.
64. Schertz, T., Lash, T. D., Petryka, J. C., et al. Ion Association Assisted Lithium Ion “Claw”. *The Journal of Organic Chemistry*. 1999. Vol. 64, № 6. P. 1849–1852.
65. Madan, S., Milano, P., Eddings, D. B., et al. Conversion of Five-, Six-, and Seven-Membered Lactams to Racemic or Scalemic 2-Substituted Heterocycles by Amidoalkylation. *The Journal of Organic Chemistry*. 2005. Vol. 70, № 8. P. 3066–3071.
66. Occhiato, E. G., Prandi, C., Ferrali, A., et al. Synthesis of α -Acyl-Functionalized Azacycles by Pd-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of α -Alkoxyboronates with Lactam-Derived Vinyl Triflates. *The Journal of Organic Chemistry*. 2002. Vol. 67, № 20. P. 7144–7146.
67. Diguarher, T. Le, Ortuno, J.-C., Dorey, G., et al. Parallel liquid synthesis of N,N'-Disubstituted 3-amino azepin-2-ones as potent and specific farnesyl transferase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2003. Vol. 11, № 14. P. 3193–3204.
68. Kawanaka, Y., Kobayashi, K., Kusuda, S., et al. Design and synthesis of orally bioavailable inhibitors of inducible nitric oxide synthase. synthesis and biological evaluation of dihydropyridin-2(1H)-imines and 1,5,6,7-Tetrahydro-2H-azepin-2-imines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2003. Vol. 11, № 5. P. 689–702.
69. Ohtani, T., Kitano, K., Matsubara, J., et al. An Efficient Synthesis of a Key Intermediate for Vasopressin V2 Receptor Agonist OPC-51803 by Lipase-catalyzed Enantioselective Transesterification. *Heterocycles*. 2002. Vol. 58, № 1. P. 635.
70. Yamashita, H., Ohtani, T., Morita, S., et al. Practical Synthesis of Both Enantiomers of Vasopressin V2 Receptor Antagonist OPC-41061 Using the Catalytic Asymmetric Hydrogenation. *Heterocycles*. 2002. Vol. 56, № 1–2. P. 123.

71. Ishihara, J., Horie, M., Shimada, Y., et al. Asymmetric Construction of the Aza-spiro[5.6]dodec-9-ene System in Marine Natural Toxins. *Synlett*. 2002. Vol. 2002, № 03. P. 0403–0406.
72. Szántay, C., Gorka-Kereskényi, Á., Hazai, L., et al. Synthesis of Spiro-substituted Benzo[c]azepinones. *Heterocycles*. 2005. Vol. 65, № 6. P. 1359.
73. Majhi, T. P., Nandi, A., Neogi, A., et al. 2-Benzazepine Analogues from *D*-Glucose: Synthesis of Chiral *cis*- and *trans*-Fused Furo[3,2-*c*][2]benzazepine Derivatives. *Synthesis*. 2005. № 14. P. 2307–2314.
74. Muramatsu, Y., Muramatsu, A., Ohnuki, T., et al. Studies on Novel Bacterial Translocase I Inhibitors, A-500359s. I. Taxonomy, Fermentation, Isolation, Physico-chemical Properties and Structure Elucidation of A-500359 A, C, D and G. *The Journal of Antibiotics*. 2003. Vol. 56, № 3. P. 243–252.
75. Kulanthaivel, P., Hallock, Y. F., Boros, C., et al. Balanol: a novel and potent inhibitor of protein kinase C from the fungus *Verticillium balanoides*. *Journal of the American Chemical Society*. 1993. Vol. 115, № 14. P. 6452–6453.
76. Ohshima, S., Yanagisawa, M., Katoh, A., et al. *Fusarium merismoides* Corda NR 6356, the source of the protein kinase C inhibitor, azepinostatin. Taxonomy, yield improvement, fermentation and biological activity. *The Journal of Antibiotics*. 1994. Vol. 47, № 6. P. 639–647.
77. Setyawan, J., Koide, K., Diller, T. C., et al. Inhibition of Protein Kinases by Bala-nol: Specificity within the Serine/Threonine Protein Kinase Subfamily. *Molecular Pharmacology*. 1999. Vol. 56, № 2. P. 370–376.
78. Breitenlechner, C. B., Friebe, W.-G., Brunet, E., et al. Design and Crystal Structures of Protein Kinase B-Selective Inhibitors in Complex with Protein Kinase A and Mutants. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2005. Vol. 48, № 1. P. 163–170.
79. Lark, M., Stroup, G., James, I., et al. A potent small molecule, nonpeptide inhibitor of cathepsin K (SB 331750) prevents bone matrix resorption in the ovariectomized rat. *Bone*. 2002. Vol. 30, № 5. P. 746–753.

80. Lee, D., Long, S. A., Murray, J. H., et al. Potent and Selective Nonpeptide Inhibitors of Caspases 3 and 7. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2001. Vol. 44, № 12. P. 2015–2026.
81. Miller, C. P., Collini, M. D., Tran, B. D., et al. Design, Synthesis, and Preclinical Characterization of Novel, Highly Selective Indole Estrogens. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2001. Vol. 44, № 11. P. 1654–1657.
82. Breitenlechner, C. B., Wegge, T., Berillon, L., et al. Structure-Based Optimization of Novel Azepane Derivatives as PKB Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2004. Vol. 47, № 6. P. 1375–1390.
83. Fox, D. J., Reckless, J., Wilbert, S. M., et al. Identification of 3-(Acylamino)azepan-2-ones as Stable Broad-Spectrum Chemokine Inhibitors Resistant to Metabolism in Vivo. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2005. Vol. 48, № 3. P. 867–874.
84. Toda, N., Tago, K., Marumoto, S., et al. A conformational restriction approach to the development of dual inhibitors of acetylcholinesterase and serotonin transporter as potential agents for Alzheimer's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2003. Vol. 11, № 20. P. 4389–4415.
85. Seto, M., Miyamoto, N., Aikawa, K., et al. Orally active CCR5 antagonists as anti-HIV-1 agents. Part 3: Synthesis and biological activities of 1-benzazepine derivatives containing a sulfoxide moiety. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2005. Vol. 13, № 2. P. 363–386.
86. Smith, B. M., Smith, J. M., Tsai, J. H., et al. Discovery and SAR of new benzazepines as potent and selective 5-HT_{2C} receptor agonists for the treatment of obesity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2005. Vol. 15, № 5. P. 1467–1470.
87. Alprazolam : веб-сайт. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Alprazolam> (дата звернення: 14.11.2021).
88. Chlordiazepoxide : веб-сайт. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Chlordiazepoxide> (дата звернення: 14.11.2021).

89. Diazepam : веб-сайт. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Diazepam> (дата звернення: 14.11.2021).
90. Lorazepam : веб-сайт. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Lorazepam> (дата звернення: 14.11.2021).
91. Olanzapine : веб-сайт. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Olanzapine> (дата звернення: 14.11.2021).
92. Quetiapine : веб-сайт. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Quetiapine> (дата звернення: 14.11.2021).
93. Oxcarbazepine : веб-сайт. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Oxcarbazepine> (дата звернення: 14.11.2021).
94. Varenicline : веб-сайт. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Varenicline> (дата звернення: 14.11.2021).
95. Azelastine : веб-сайт. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Azelastine> (дата звернення: 14.11.2021).
96. MarvinSketch. ChemAxon : веб-сайт, URL : <http://www.chemaxon.com> (дата звернення: 14.11.2021).
97. Tang, B., Bragazzi, N. L., Li, Q., et al. An updated estimation of the risk of trans-mission of the novel coronavirus (2019-nCov). *Infectious Disease Modelling*. 2020. Vol. 5. P. 248–255.
98. Genome-wide Structure and Function Modeling of SARS-CoV-2 Virus : веб-сайт, URL : <https://zhanggroup.org//COVID-19/index.html#download> (дата звернення: 14.11.2021).
99. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020. Vol. 181, № 2. P. 271- 280.e8.
100. Wit, E. de, Doremalen, N. van, Falzarano, D., et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2016. Vol. 14, № 8. P. 523–534.
101. Pillaiyar, T., Manickam, M., Namasivayam, V., et al. An Overview of Severe Acute Respiratory Syndrome–Coronavirus (SARS-CoV) 3CL Protease Inhibi-

- tors: Peptidomimetics and Small Molecule Chemotherapy. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2016. Vol. 59, № 14. P. 6595–6628.
102. Kumar, V., Tan, K.-P., Wang, Y.-M., et al. Identification, synthesis and evaluation of SARS-CoV and MERS-CoV 3C-like protease inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2016. Vol. 24, № 13. P. 3035–3042.
103. Grottesi, A., Bešker, N., Emerson, A., et al. Computational Studies of SARS-CoV-2 3CLpro: Insights from MD Simulations. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, № 15. P. 5346.
104. Fan, K., Wei, P., Feng, Q., et al. Biosynthesis, Purification, and Substrate Specificity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 3C-like Proteinase. *Journal of Biological Chemistry*. 2004. Vol. 279, № 3. P. 1637–1642.
105. Zhang, L., Lin, D., Sun, X., et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science*. 2020. Vol. 368, № 6489. P. 409–412.
106. Jin, Z., Du, X., Xu, Y., et al. Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*. 2020. Vol. 582, № 7811. P. 289–293.
107. Dai, W., Zhang, B., Jiang, X.-M., et al. Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science*. 2020. Vol. 368, № 6497. P. 1331–1335.
108. Su, H., Yao, S., Zhao, W., et al. Discovery of baicalin and baicalein as novel, natural product inhibitors of SARS-CoV-2 3CL protease in vitro. *bioRxiv*. 2020. 2020.04.13.038687
109. Hornak, V., Abel, R., Okur, A., et al. Comparison of multiple Amber force fields and development of improved protein backbone parameters. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. 2006. Vol. 65, № 3. P. 712–725.
110. Ponder, J.W., Case, D.A. Force fields for protein simulations. In *Advances in Protein Chemistry*. 2003. Vol. 66, p. 27–85.
111. Wang, J., Cieplak, P., Kollman, P. A. How well does a restrained electrostatic potential (RESP) model perform in calculating conformational energies of

- organic and biological molecules? *Journal of Computational Chemistry*. 2000. Vol. 21, № 12. P. 1049–1074.
112. Mark, P., Nilsson, L. Structure and Dynamics of the TIP3P, SPC, and SPC/E Water Models at 298 K. *The Journal of Physical Chemistry A*. 2001. Vol. 105, № 43. P. 9954–9960.
113. Schmidtke, P., Bidon-Chanal, A., Luque, F. J., et al. MDpocket: open-source cavity detection and characterization on molecular dynamics trajectories. *Bioinformatics*. 2011. Vol. 27, № 23. P. 3276–3285.
114. Davies, J.T. A quantitative kinetic theory of emulsion type, I. Physical chemistry of the emulsifying agent Gas/ Liquid and Liquid/Liquid Interface (Proceedings of the International Congress of Surface Activity), 1957, 426–438.
115. Griffin, W. C. Calculation of HLB Values of Non-Ionic Surfactants. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists*. 1954. Vol. 5, № 4. P. 249–256.
116. Demchenko S. A., Palamarchyk Yu.O., Sukhoveev V.V., Demchenko A.M. Syn-thesis of 6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepine-3-thiol derivatives and their predicted activity against the SARS-Cov-2 virus // За матеріалами V Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції "Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направле-ності дії" (Харків, 26 листопада 2020 р.) - X. : Вид-во НФаУ, 2020. С. 15–16.
117. Demchenko S. A., Palamarchuk Yu. O., Sukhoveev V.V., Demchenko A.M. Synthesis of 3-(2-isopropyl-5-methylphenoxy-methyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1, 2,4]triazolo[4,3-a]azepine derivatives and their predicted activity against the SARS-CoV-2 virus // За матеріалами V Міжнародної науково-практичної конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів» (Харків, 11-12 березня 2021 року). X. : НФаУ. 2021. С. 35–36.