Міністерство освіти і науки України
Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя
Навчально-науковий інститут природничо-математичних, медико-біологічних наук та інформаційних технологій
Кафедра хімії та фармації

Освітньо-професійна програма:
Хімія, медична і фармацевтична хімія
Спеціальність: *102 Хімія*

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на здобуття освітнього ступеня магістр

Синтез та властивості похідних 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідро-імідазо[1,2-а]азепін-3-онів

Студента **Сірик Валерії Ігорівни**
Науковий керівник: доктор фармацевтичних наук,
професор **Демченко А. М.**

Рецензенти: доцент кафедри хімії, технологій та фармації Національного університету «Чернігівський колегіум» імені Т.Г.Шевченка канд.фарм.наук **Янченко В.О.;**
доцент кафедри хімії та фармації Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя, кандидат хімічних наук **Москаленко О.В.**

Допущено до захисту 16 грудня 2022р.
Завідувач кафедри хімії та фармації

_____/В.В. Суховєєв/

Ніжин – 2022

Зміст

Вступ 4
РОЗДІЛ І. БУДОВА ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ АЗЕПІНІВ
1.1. Характеристика будови азепінів та їх похідних 7
1.2. Реакційна здатність похідних азепінів 9
1.3. Способи одержання похідних 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідро-імідазо[1,2-*a*]азепін-3-онів 14
1.4. Фармакологічна активність похідних азепінів 15
1.5. Заключення. Постановка задачі 24
РОЗДІЛ ІІ. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ
2.1. Матеріали 26
2.2. Хімічний аналіз 27
2.3. Дослідження протизапальної активності синтезованих сполук 27
РОЗДІЛ ІІІ. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 2-АРИЛІДЕН-2,5,6,7,8,9-ГЕКСАГІДРОІМІДАЗО[1,2-*a*]АЗЕПІН-3-ОНІВ
3.1. Синтез похідних 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідроімідазо[1,2-*a*]азепін-3-онів 29
3.2. Дослідження протизапальної активності похідних 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідро-імідазо[1,2-a]азепін-3-онів 36
ВИСНОВКИ 39
ПЕРЕЛІК ІНФОРМАЦІЙНИХ ДЖЕРЕЛ 41

Умовні позначення

НПЗП	нестероїдні протизапальні засоби
ЦОГ	циклооксигеназа
IC_{50}	концентрація напівмаксимального інгібування
SAR	Structure-Activity Relationship (Відношення структура–активність)

Вступ

Актуальність теми. Біль, який обумовлений низкою різних станів організму, є загальним симптомом багатьох захворювань. Незважаючи на те, що на сьогодні доступно багато препаратів для полегшення болю, лікування болю все ще залишається серйозною проблемою через побічні ефекти, які супроводжують тривале застосування цих препаратів [1, 2].

Анальгетики – найбільш вживані препарати для лікування болю – можна розділити на дві групи: наркотичні анальгетики та їх аналоги (морфін і споріднені препарати) і нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Страх звикання та залежність, пов'язані з морфіном та спорідненими препаратами, призвели до обмеження до застосування та відміни цих препаратів [1–5].

НПЗП діють, головним чином, шляхом інгібування циклооксигенази (ЦОГ), яка каталізує перший етап біосинтезу простагландинів. Тривале застосування НПЗП може призвести до побічних ефектів у шлунково-кишковому тракті, що обмежують застосування цих препаратів. Побічні ефекти, що супроводжують застосування неселективних НПЗП, виникають через зниження рівня захисних простагландинів у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) через інгібування ЦОГ-1. Хоча селективні інгібітори ЦОГ-2 спричиняють менше побічних ефектів з боку ШКТ, ніж неселективні НПЗЗ, їх використання в лікуванні також обмежене через побічні ефекти у серцево-судинні системі [1–5].

З наведеного вище стає очевидним, що пошук нових ефективних сполук, що виявляють протизапальну активність, набув великого значення.

Мета роботи: синтез та дослідження протизапальної активності похідних 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідроімідазо[1,2-*a*]азепін-3-онів.

Завдання дослідження:

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

– розглянути залежність: структура – активність синтезованих сполук.

Об’єкт дослідження: нові 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідроімідазо[1,2-а]азепін-3-они.

Предмет дослідження: синтез, протизапальна та анальгезуюча активність нових похідних 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідро-імідазо[1,2-а]азепін-3-онів.

Наукова новизна одержаних результатів. Синтезовано нові похідні 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідро-імідазо[1,2-а]азепін-3-онів. Підтверджено їх будову за допомогою ПМР-спектроскопії та елементним аналізом. Первинну оцінку протизапальної та аналгетичної активності нових похідних 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідро-імідазо[1,2-а]азепін-3-онів здійснено на моделях "каражениновий набряк" [6] та оцтовокислі "корчі" [7], відповідно.

Практичне значення одержаних результатів. Одержані результати підтверджують протизапальну та аналгетичну активність нових похідних 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідроімідазо[1,2-*а*]азепін-3-онів та свідчать про доцільність подальших досліджень у цьому напрямку з метою пошуку нових протизапальних лікарських засобів.

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. 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 дистанційній конференції, присвяченій 100-річчю кафедри аналітичної хімії НФаУ «Сучасні аспекти створення лікарських засобів» (16 квітня 2021 р., Харків) та ІІ Міжнародній науково-практичній конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (13 жовтня 2022 р., Харків) [8, 9].

Публікації. За матеріалами магістерського дослідження опубліковано 2 тез доповідей.

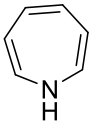
Структура і обсяг роботи. Кваліфікаційна робота складається із вступу, огляду літературних джерел, матеріалів і методів досліджень, експериментальної частин, що включає виклад отриманих результатів та їх обговорення, висновків і списку використаних джерел, до складу якого входить 79 найменувань.

Кваліфікаційна робота налічує 51 сторінок друкованого тексту, проілюстрована двома таблицями.

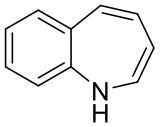
РОЗДІЛ І. БУДОВА ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ АЗЕПІНІВ.

1.1. Характеристика будови азепінів та їх похідних

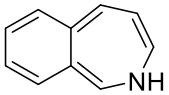
Останнім часом [10], азепінові системи привернули увагу науковців у різних областях хімії та дотичних наук. Властивості азепінів та їх похідних було описано у [11–15]. Серед них особливу увагу приділено бензопохідним, отриманих з вихідних структур 1*H*-1-бензазепіну **2**, 1*H*-2-бензазепіну **3** і 3*H*-3-бензазепіну **4**, їх таутомерів, а також багатьох інших конденсованих азепінів.



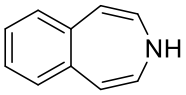
1



2

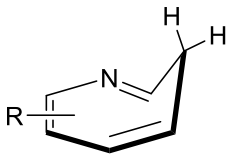


3

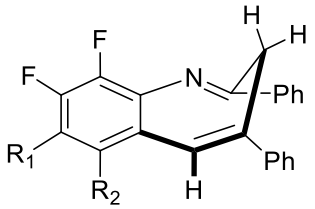


4

У роботі [16] оцінено (анти)ароматичність та конформаційну поведінку 1*H*-азепіну **1** та його похідних. Відомо [17], що похідні 3*H*-азепіну **5** мають планарну хіральність через наявність CH_2-групи, яка вказує позаплощинне p-сполучення.

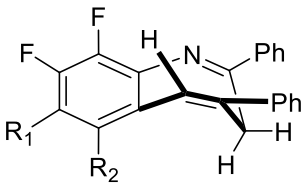


5



5a R^1, R^2 = F

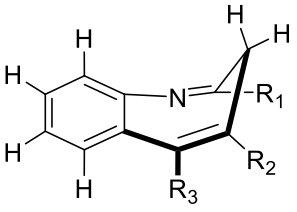
5b R^1, R^2 =



5a

5b

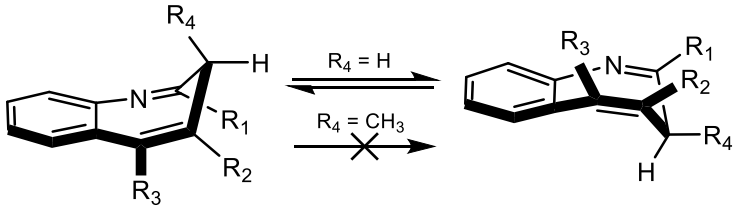
Через легку конформаційну інверсію два енантіомери **5** зазвичай не можна розділити. Подальше дослідження впливу замісників на конформаційну інверсію 3*H*-1-бензазепінів проведено для **6.**



6

R^1	R^2	R^3
Ph	Ph	H
p-CH_3Ph	Ph	CH_3
p-CH_3Ph	$(CH_2)_4$	$(CH_2)_4$
2-нафтил-	2-нафтил-	H
5-CH_3-2-фурил-	5-CH_3-2-фурил-	H
p-CH_3Ph	o-CH_3Ph	H

У роботі [17] авторами встановлено енергії активації для С5 незаміщених похідних **6**; Встановлено, що зміна арильних замісників R^1 і R^2 у С2 і С4, не впливає на конформаційну рівновагу. Введення додаткових груп (R^3) у положенні С5 зумовлює стеричні перешкоди, які призводять до підвищення енергетичного бар'єру взаємоперетворення конформеру. Це пояснюється стеричним відштовхуванням алкільного фрагмента в атомі С5 і атома Гідрогену в положенні С11. Крім того, конформаційну інверсію семичленного кільця було виключено для сполуки **7**, що містить псевдоаксіальну метильну групу при С3. Відштовхування замісника R^4 у **7** двома фенільними групами, як у перехідному стані перевороту кільця, так і в псевдоекваторіальному положенні для **8**, робить це перетворення неможливим.

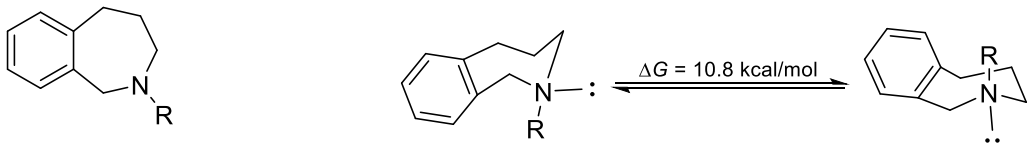


7 **8**

$R^1 = R^2 = Ph$

$R^3 = H$, $R^4 = CH_3$

Слід відмітити, що більшість структур перехідного стану – неплоскі. Для С3-незаміщених похідних **6** встановлено, що розрахована енергія активації вища для сполук із більшим кутом С7–С6–С5–С4 і, отже, і з більшою конформацією човна. Аналіз конформаційної інверсії N-заміщених-1,3,4,5-тет-рагідро-1*H*-2-бензазепінів **9** здійснено методом ^{1}H ЯМР-спектрометрії [18].

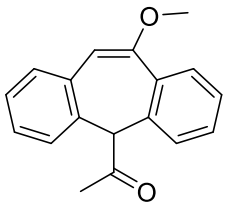


9

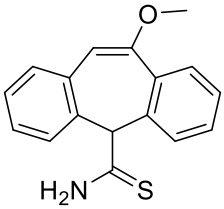
R = CH_3 (9a), Et (9b), *n*-Pr (9e), *n*-C_5H_{11} (9d), 4-$CH_3OC_6H_4CH_2$ (9e), $4CH_3C_6H_4CH_2$ (9f)

Спостережувані температури коалесценції в діапазоні від –41 до –66°С дозволили визначити середню вільну енергію активації для перевороту кільця в **9a-f**, яка становить 10,8 ккал/моль.

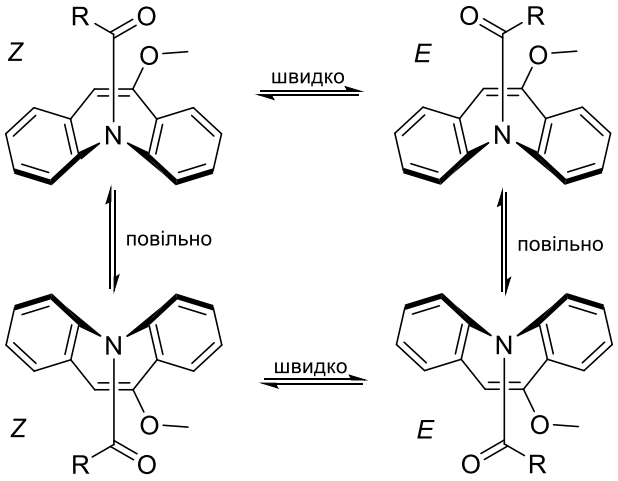
Конформаційне перетворення дибензо[*b,f*]азепінового ядра ("рух метелика") досліджено для N-ацетил- і N-тіокарбамоїл-заміщених похідних **10** і **11** відповідно [19].



10

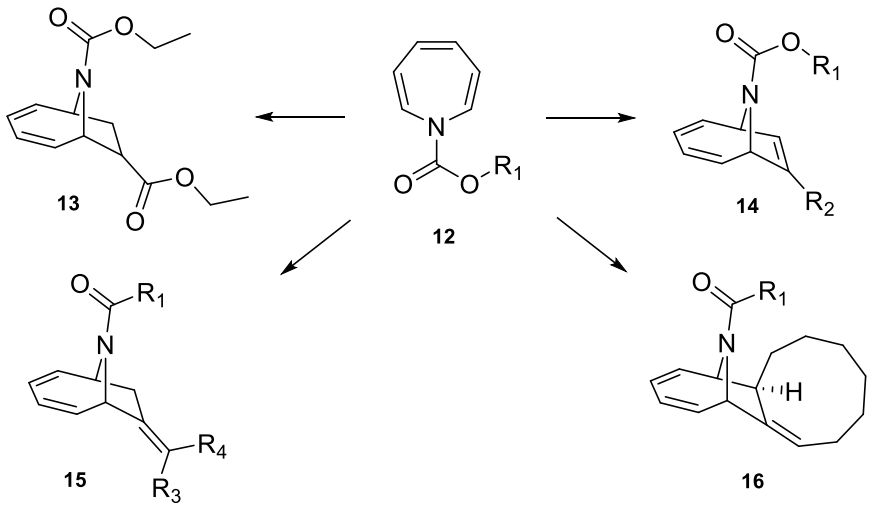


11



1.2. Реакційна здатність похідних азепінів

Неплоска геометрія кон’югованих похідних азепіну та відсутність ароматичності впливає на їх хімічні властивості, які подібні до властивостей полієнових систем. Наприклад, у роботах [20–22] показано, що N-заміщений 1*H*-азепін **12** вступає у реакції циклоприєднання [6+2].



13 **12** **14** **15** **16**

12 R^1 = Et, Ph;

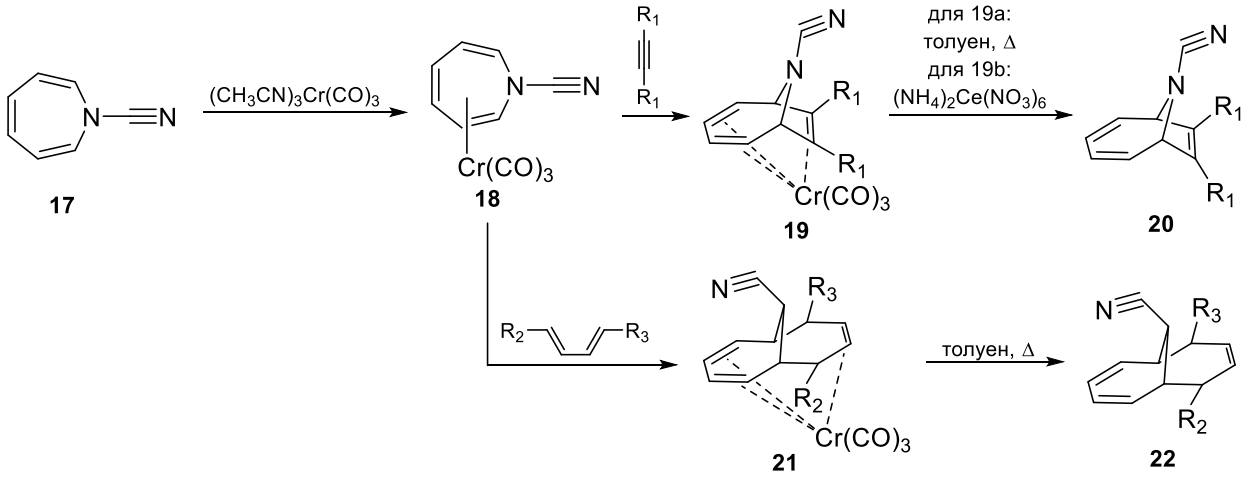
14 R^2 = Alk, Ar, $(CH_2)_nF$;

15 R^3 = H, CH_3, R^4 = Hex, Ph, Bn, $(CH_2)_4OH$;

16 R^1 = Et, Ph

Етил-акрилат, алкіни та алени використовують як компоненти, що дають місткові біциклічні продукти **13–15** з виходом до 96%. Використання 1,2-циклононадієну в реакції циклоприєднання з **12** дає екзоадукти **16** [20–22].

Фотоіндуковане [6+2] циклоприєднання **17** з алкінами описано у роботі [23] для трикарбоніл(N-ціаноазепін)хром(0) **18**.



17 18 19 20 21 22

19a R_1 = Ph
19b R_1 = $Si(CH_3)_2$

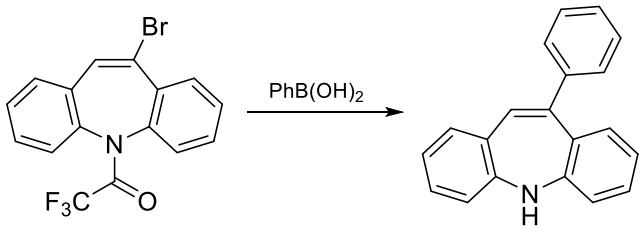
20a R_1 = Ph
20b R_1 = $Si(CH_3)_2$

21a R^2 = R^3 = H
21b R^2 = H, R^3 = CH_3
21c R^2 = R^3 = CH_3

22a R^2 = R^3 = H
22b R^2 = H, R^3 = CH_3
22c R^2 = R^3 = CH_3

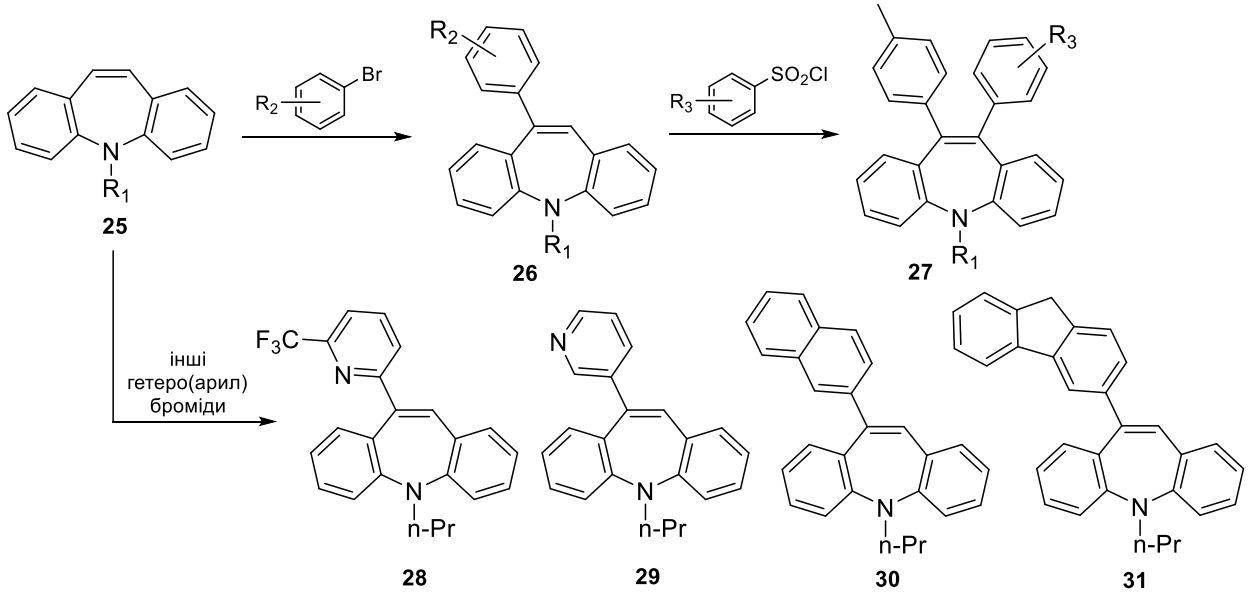
$Mo(CO)_3$- та $W(CO)_3$-координовані похідні азепіну отримано тією ж реакцією з використанням $(MeCN)_3Mo(CO)_3$ або $(MeCN)_3W(CO)_3$ відповідно. Циклодукт **19a**, отримано з дифенілацетилену, який легко трансформується у вільний **20a** при кип'ятінні у толуолі, тоді як більш стабільний **19b** потребує окиснення його $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ для одержання **20b**. Крім того, показано, що реакція між **18** та 1,3-дієнами дає продукти циклоприєднання **21** з виходом ~79% [24]. Подібно **19a**, сполуки **21** дисоціювали при нагріванні в толуолі з утворенням **22**.

Кілька кон'югованих похідних азепіну вивчено як компоненти Pd-каталізованих реакцій перехресного сполучення. Наприклад, бромзаміщений субстрат **23** використано у реакції Сузукі-Міяури для отримання 10-феніл-5*H*-дібенз[*b*,*f*]азепіну **24** з виходом 80% [25].



23 **24**

У роботі [26] 10,11-незаміщені похідні дибенз[*b,f*]азепіну **25** використовують у реакції типу Хека для синтезу арилзаміщених сполук **26**.



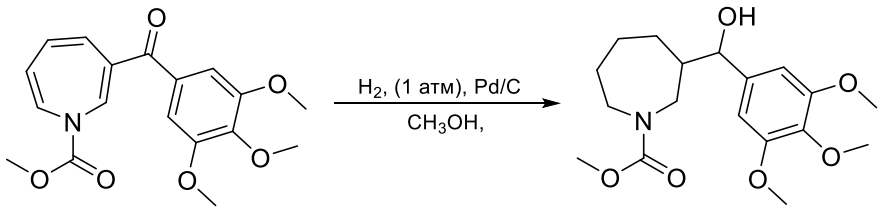
R^1 = *n*-Pr, Bn

R^2 = H, CH_3, Ph, *t*-Bu, OCH_3, NH_2, $N(CH_3)_2$, NO_2, CN, CH_2CN, F, CF_3, Cl

R^3 = H, *t*-Bu, OCH_3, F, CF_3

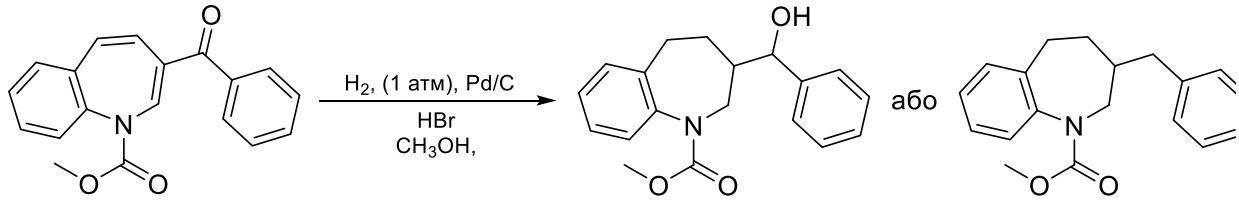
Відмітимо, що утворюються виключно моноариловані продукти **26**, тоді як утворення С10- і С11-діарилованих похідних не відбувається навіть при обробці **25** арилбромідом. Тому для другого арилування дибенз[*b,f*]азепіно-вого ядра за атомом С11 використовують більш реакційноздатні арилсульфонілхлориди. Реакція **26** з *пара*- або *мета*-заміщеним бензолсульфонілхло-ридом дозволяє отримати **27** з виходом до 56%. Показано [26], що даний метод толерантний до низки функціональних груп у арильному фрагменті. Наприклад, С10-арильовані похідні **25**, які можна отримати даним методом, включали 2-піридил- (36%), 3-піридил- (36%), 2-нафтил- (36%) і 2-флуореніл-заміщені дибенз[*b,f*] азепіни (38%) **28**–**31**.

За відсутності ароматичності у кон’югованих похідних азепіну їх можна перетворити на похідні азепану простим гідруванням при 1 атм у присутності Pd/C. Наприклад, гідруванням **32** одержано азепан **33** з виходом 71% [27].



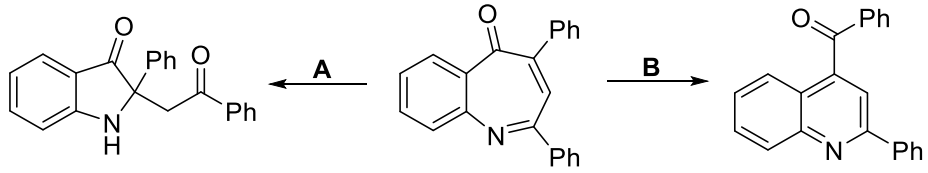
32 **33**

Аналогічно, відновлення **34** в атмосфері H_2 дає тетрагідробензо[*b*]азе-пін **35**, з виходом 59%, або, залежно від часу реакції, його дегідроксильоване похідне **36**, з виходом 94%.



34 **35** **36**

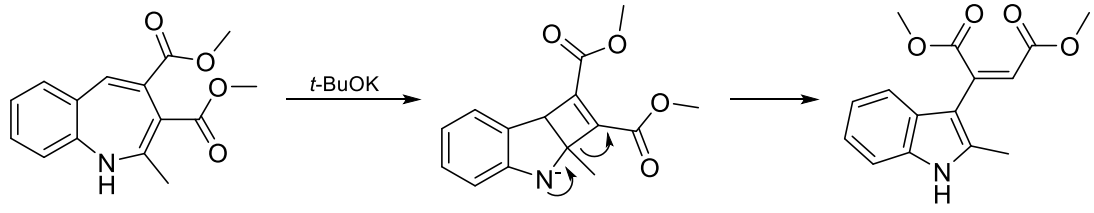
У роботі [28] описано перегрупування похідних азепіну в продукти, що містять п'яти- і шестичленні цикли, у кислих, основних, окисних або термічних умовах. Гідроліз імінної частини **37** відбувається при нагріванні у присутності соляної кислоти та води як співрозчинника і призводить утворення похідних індолін-3-ону **38** (вихід 42%) (шлях А).



38 **37** **39**

Крім того, хіноліновий продукт **39** (вихід 44%) утворюється ретро-альдольною реакцією з подальшою рециклізацією альдоля (шлях В).

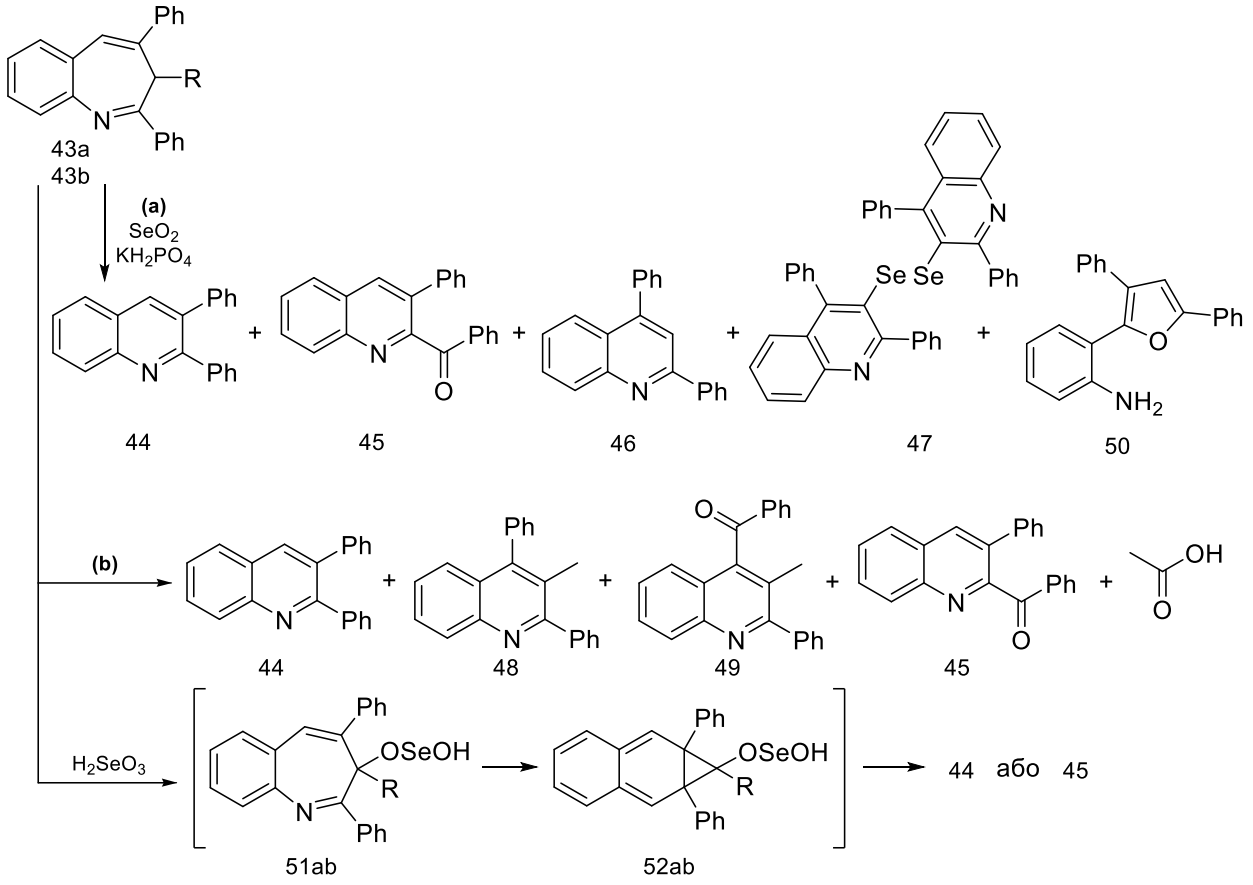
У роботі [29] описано каталітичне скорочення 1-бензазепінової системи **40** з утворенням індолу **42**.



40 **41** **42**

Авторами [29] запропоновано механізм реакції та встановлено, що реакція проходить через утворення проміжної сполуки **41**, яка зазнає розкриття чотиричленного кільця.

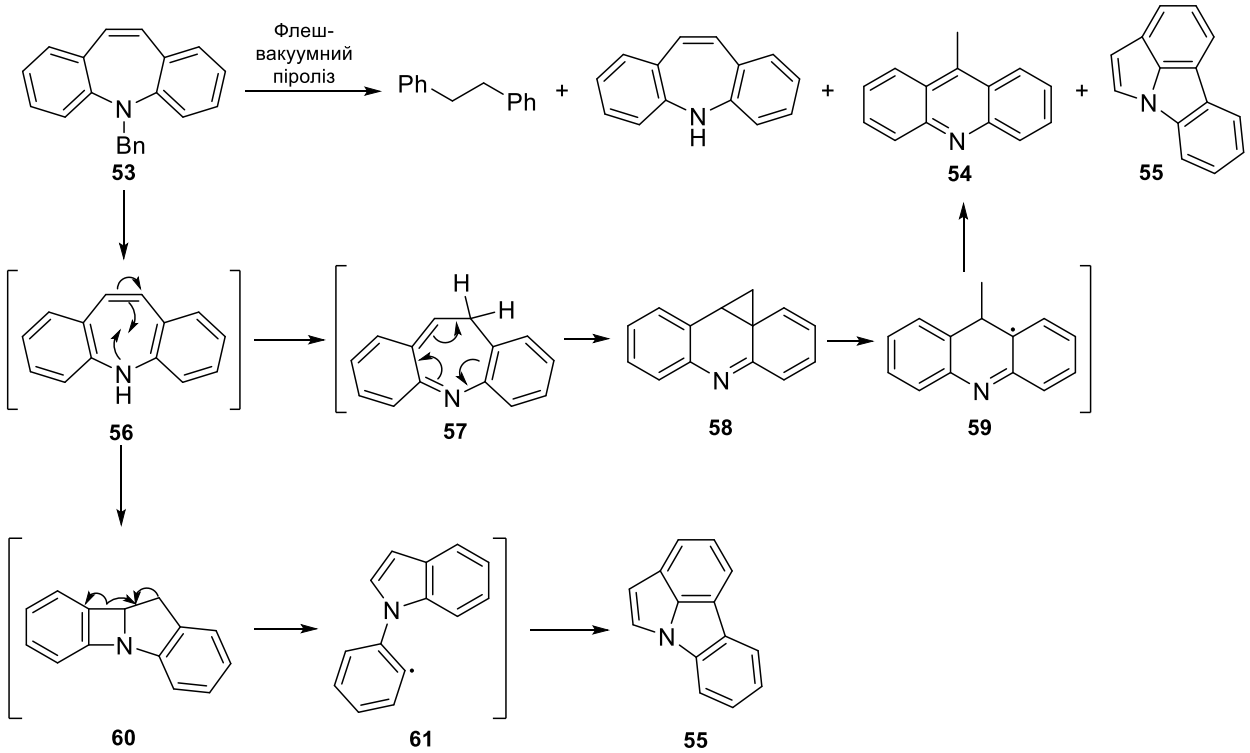
У роботі [31] описано одержання суміші похідних хіноліну **44** (сліди), **45** (38%), **46** (12%), **47** (16%), **48** (8%), **49** (4%) і о-фурил-заміщеного аніліну **50** (6%) з різними виходами при обробці **43** SeO_2.



Де, R = H (a), CH_3 (b)

Запропонований механізм реакції включає алільне окиснення 2,4-дифеніл-3*H*-1-бензазепіну **43** та циклізацію **51** до **52**. Утворення продукту перегрупування **45** із кількісним виходом спостерігалося у випадку **43a**. Однак застосування подібних умов реакції до С3 метилзаміщеного аналога **43b** дає продукт фрагментації **44**.

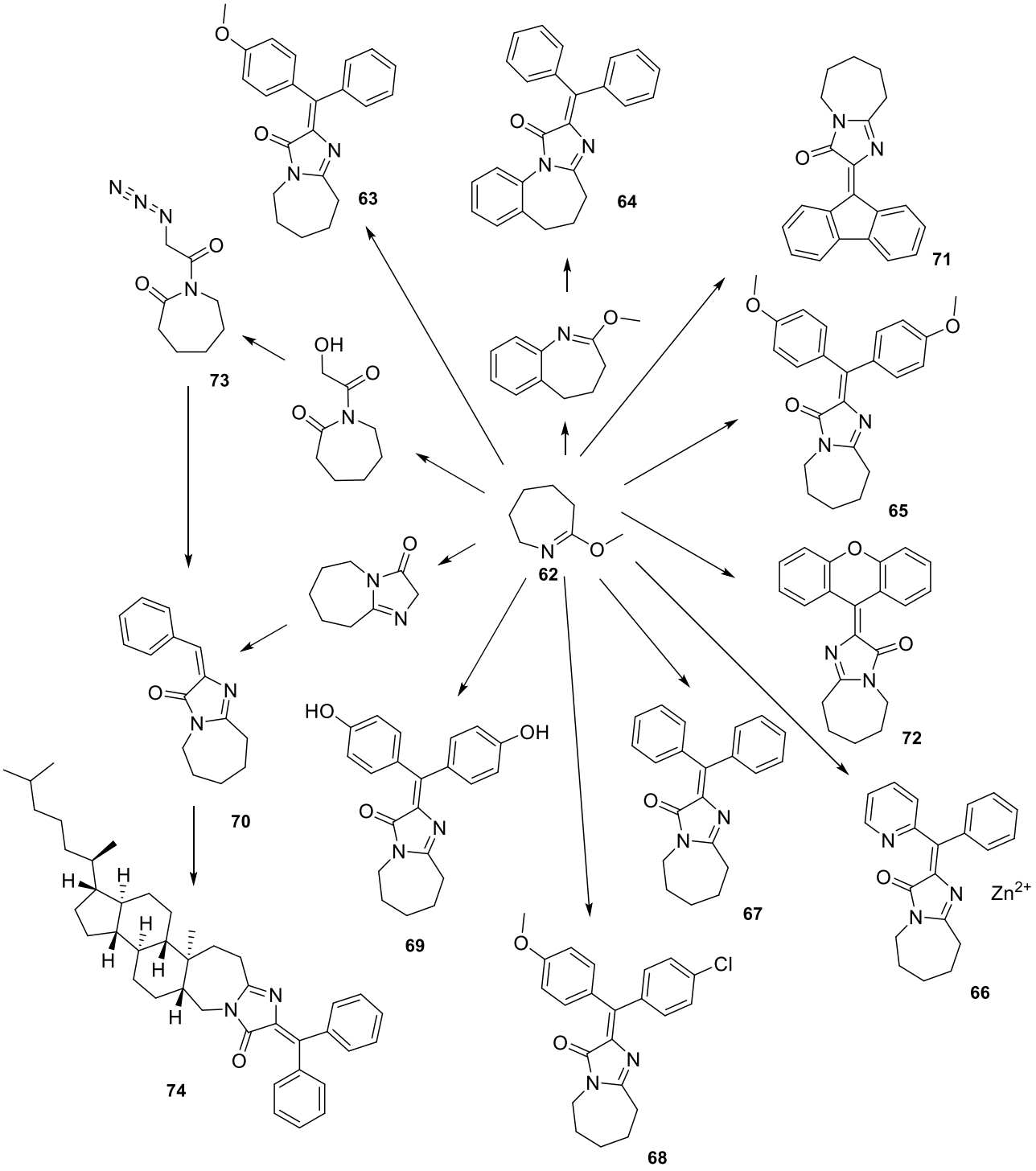
Флеш-вакуумний піроліз N-заміщених похідних 5*H*-дибенз[*b,f*]-азепінів **53** призводить до утворення, як основного продукту, піроло[3,2,1-*jk*]карбазолу **55** та незначних кількостей **54** [31].



Авторами [31] припущено, що захоплення атому Гідрогену радикальним проміжним продуктом **56** дає N-незаміщену сполуку **57**. Наступний водневий зсув, електроциклізація **57** і розкриття циклопропанового кільця в **58** призвели до проміжного продукту **59**, який дає другорядний продукт **54**. Перегрупування **56** у проміжний тетрациклічний радикал **60** можливе при високих температу-рах. Подальше утворення та циклізація фенільних радикалів **61** дозволяє отримати піроло[3,2,1-*jk*]карбазол **55** з виходом 35%.

1.3. Способи одержання похідних 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідроімідазо[1,2-*a*]азепін-3-онів

Модифікацією 7-метоксі-3,4,5,6-тетрагідро-2*H*-азепіну **62** одержано ряд похідних 2-(фенілметиліден)-2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-імідазо[1,2-*a*]азепін-3-ону **63–70,** 2-(9*H*-флуорен-9-іліден)-2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-імідазо[1,2-*a*]азепін-3-он **71**, 2-(9*H*-ксантен-9-іліден)-2*H*,3*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-імідазо[1,2-*a*]азепін-3-он **72**, 1-(2-азидоацетил)азепан-2-он **73**, (1*R*,2*S*,5*R*,6*R*,9*R*,10*S*,13*R*)-17-(дифенілметиліден)-1-метил-6-[(2*R*)-6-метилгептан-2-іл]-15,18-діазапентацикло[11.8.0.$0^{2,10}$.$0^{5,9}$.$0^{15,19}$]хенікос-18-ін-16-ону **74** [32–34].

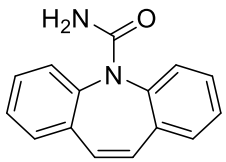


1.4. Фармакологічна активність похідних азепінів

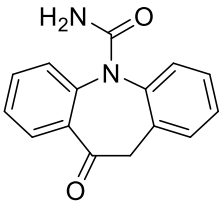
Серед фармацевтичних препаратів, схвалених за останні 10–15 років FDA [35] були: толваптан, безифлоксацин, алкафтадин, омацетаксину мепесукцинат, еслікарбазепіну ацетат, базедоксифен, івабрадин і рукапаріб.

Карбамазепін [36] **75** і його похідні окскарбазепін [37] **76** і еслікарбазепіну ацетат [38] **76** використовують при лікуванні епілептичних нападів. Сполуку **75**

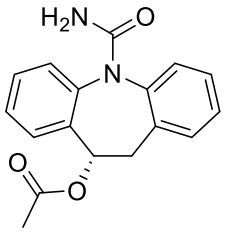
також використовують при лікуванні невралгії трійчастого нерву, тоді як **75** і **76** можуть бути використані при лікуванні біполярних розладів. Точний механізм дії **75–77** невідомий, але вважають, що він інгібує натрієві канали.



75

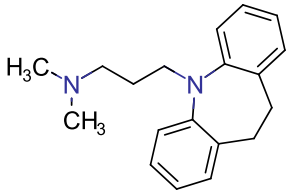


76

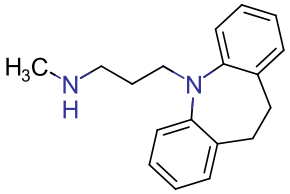


77

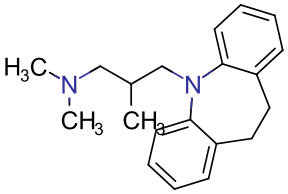
Іміпрамін **78** [39], дезипрамін **79** [40] і триміпрамін **80** [41] використовують при лікуванні депресії. Кломіпрамін **81** [42] використовують при лікуванні обсесивно-компульсивного розладу. Трициклічні антидепресанти **78–81** діють як інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну, блокуючи транспорт серотоніну та норадреналіну.



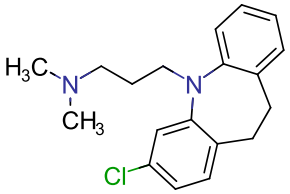
78



79

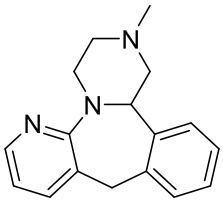


80



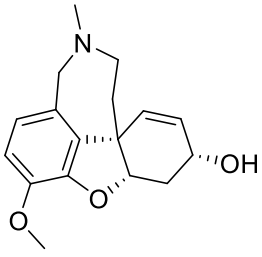
81

Mirtazapine **82** [43]: використовують при лікуванні депресивного розладу; виявляє норадренергічну та серотонінергічну активність.



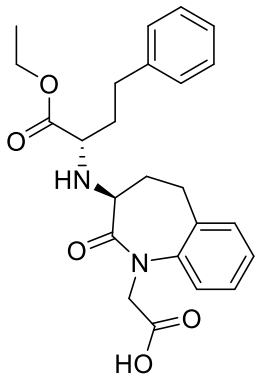
82

Galantamine **83** [44]: використовують при лікуванні хвороби Альцгеймера; діє як конкурентний і оборотний інгібітор ацетилхолінестерази.



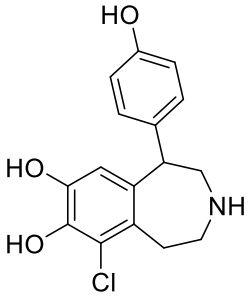
83

Benazepril **84** [45]: використовують при лікуванні гіпертонії; діє як інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ).



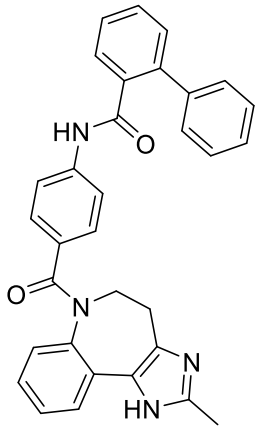
84

Fenoldopam **85** [46]: використовують при лікуванні гіпертонії; діє як агоніст D_1-подібних дофамінових рецепторів, блокує a_2-адренорецептори.



85

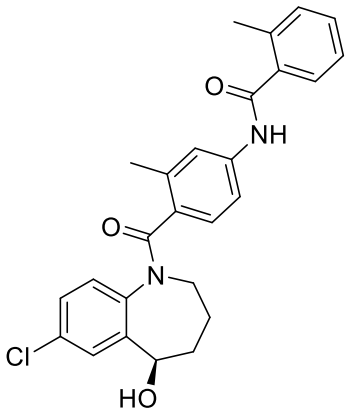
Conivaptan **86** [47]: використовують при лікуванні гіпонатріємії (низький рівень натрію в крові); діє як подвійний антагоніст рецепторів аргініну вазопресину (AVP) V_{1A} і V_2.



86

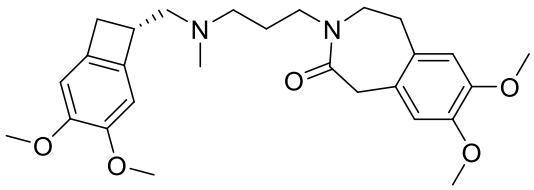
Tolvaptan **87** [48]: використовують при лікуванні гіперволемічної та еуволемічної гіпонатріємії, у тому числі пацієнтів із серцевою недостатністю та син-

дромом неадекватного антидіуретичного гормону; діє як селективний антагоніст V_2-рецептора вазопресину.



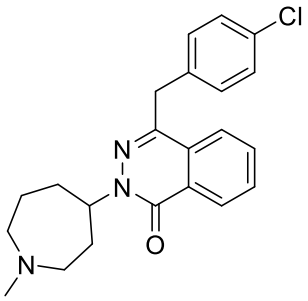
87

Ivabradine **88** [49]: використовують при лікуванні серцевої недостатності; діє як блокатор циклічних нуклеотидних каналів, активованих гіперполяризацією.



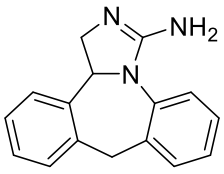
88

Azelastine **89** [50]: застосовують при лікуванні алергічного риніту, алергічного кон'юнктивіту; діє як селективний антагоніст гістамінових H_1-рецепторів та як інгібітор вивільнення гістаміну.



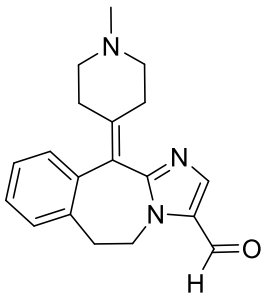
89

Epinastine **90** [51]: використовують при лікуванні алергічних кон'юнктивітів; діє як селективний антагоніст гістамінових H_1-рецепторів та інгібітор вивільнення гістаміну, має спорідненість до гістамінових H_2-рецепторів.



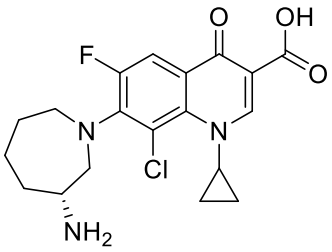
90

Alcaftadine **91** [52]: використовують при лікуванні алергічних кон'юнктивітів; діє як селективний антагоніст гістамінових H_1-рецепторів і інгібітор вивільнення гістаміну.



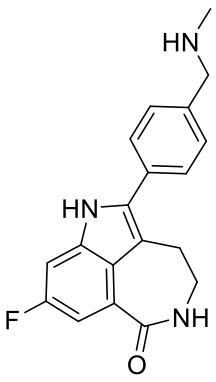
91

Besifloxacin **92** [53]: офтальмологічний антибіотик, використовують при лікуванні бактеріального кон'юнктивіту; діє як інгібітор бактеріальної ДНК-гірази та топоізомерази IV.



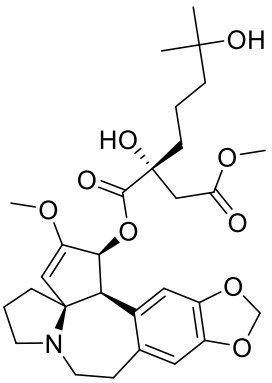
92

Rucaparib **93** [54]: використовують при лікуванні раку яєчників і простати; діє як інгібітор ферменту поліаденозин-50-дифосфорибополімерази (PARP-1, PARP-2 і PARP-3).



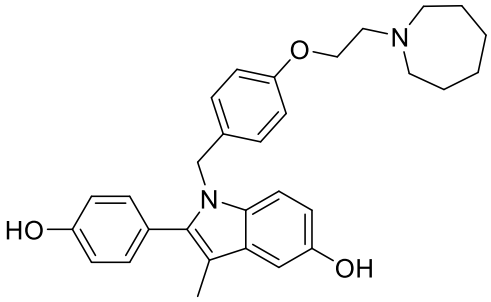
93

Omacetaxine mepesuccinate **94** [55]: використовують при лікуванні хронічної або прискореної фази хронічного мієлоїдного лейкозу з резистентністю та/або непереносимістю двох або більше інгібіторів тирозинкінази; механізм дії включає пригнічення синтезу онкобілка Bcr-Abl.



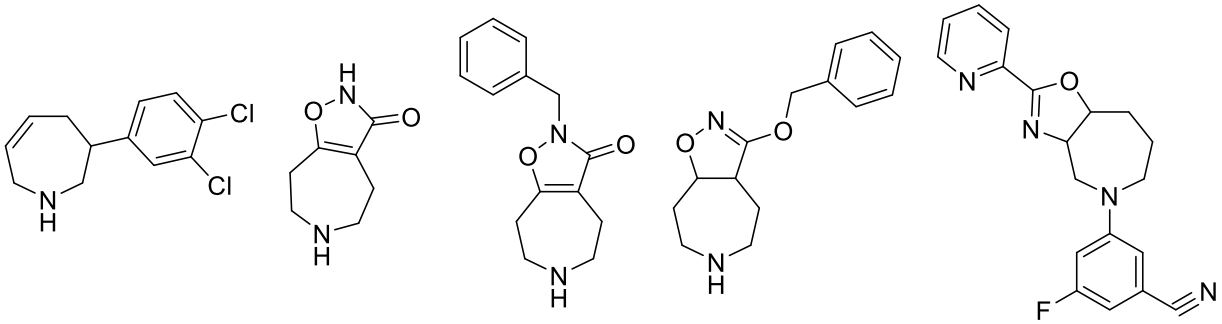
94

Bazedoxifene **95** [56]: використовують для профілактики постменопаузального остеопорозу та при лікуванні вазомоторних симптомів, пов'язаних з менопаузою; діє як агоніст/антагоніст рецептора естрогену залежно від тканини-мішені.



95

У роботі [57] описано антидепресивну активність сполуки **96** на щурячій моделі депресії. Показано, що **96** демонструє подвійне інгібування поглинання норадреналіну і дофаміну.

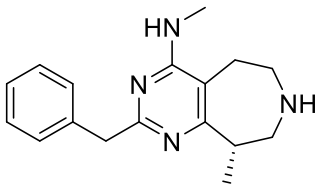


96 **97** **98** **99** **100**

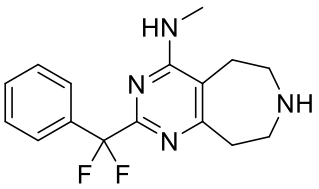
Як основу для розробки агоністів рецепторів 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} **98** та **99** використано сполуку **97**, яка виявляє слабку антагоністичну дію на рецептори гліцину та ГАМК [58]. Здатність **98** покращувати когнітивні здібності показано у тесті, спрямованому на епізодичне формування просторової пам'яті у мишей.

Авторами описано одержання похідного азепану **100**, конденсованого з оксазолом, яке діє на ЦНС. Біологічну активність встановлено шляхом дослідження співвідношення структура-активність (SAR) навколо центрального біциклічного ядра [59]. Встановлено, що сполука **100** є потужним (IC_{50} = 16 нМ) негативним алостеричним модулятором метаботропного глутаматного рецептора 5 (mGluR5) і характеризується гарним рівнем проникнення в мозок. Однак фармакокінетичні параметри, досліджені на щурах і мавпах, показали короткий період напіврозпаду та низьку біодоступність **100** [59]

Для лікування нетримання сечі синтезовано та вивчено ряд азепінів, зшитих з гетероциклами, націлених на рецептор 5-HT_{2C} [60–63]. Встановлено, що оптимізовані агоністи **101** і **102** мають кращу селективність і проникнення в ЦНС, а також гарну ефективність у доклінічних тестах [60].

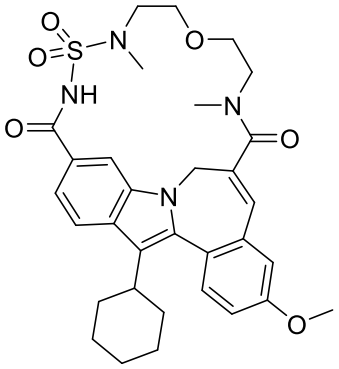


101

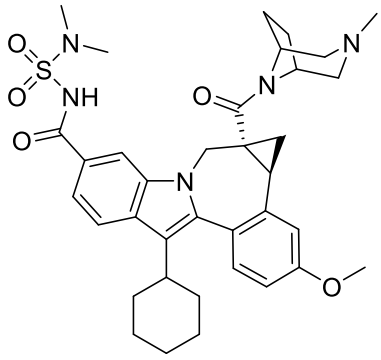


102

Оптимізація інгібіторів полімерази HCV NS5B, що містять індолбензазепінове ядро, дозволило визначити клінічні кандидати **103** [64] і **104** [65]. Автори дослідили, що введення циклопропанового фрагмента в структуру **104**, для стабілізації конформації, зв'язаної з білком NS5B. BMS-791325, дозволив досягти **104** клінічних випробувань у комбінації з даклатасвіром і асунапревіром.

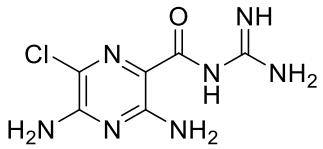


103

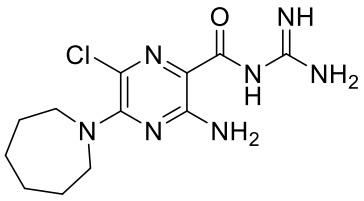


104

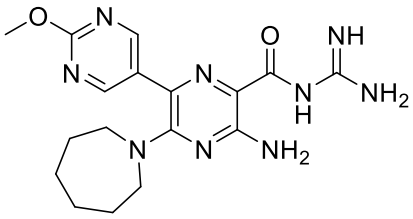
Протипухлинна побічна дія K^+-зберігаючого діуретика амілориду **105** була перспективною сполукою для пошуку нових протипухлинних засобів [66]. Встановлено, що заміна однієї з аміногруп на азепановий фрагмент у **106** спричиняє майже подвійне збільшення інгібуючої активності щодо активатора плазміногену урокінази (uPA), а також призводить до зниження інгібування епітеліальних Na-каналів. Подальша оптимізація **106**, шляхом введення 2-метоксипіримідинового фрагменту **107** дозволила досягти наномолярної активності проти uPA і повністю інгібувати утворення макрометастазів у печінці мишей у моделі раку підшлункової залози [67].



105

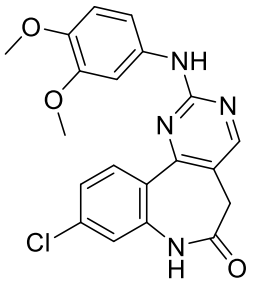


106

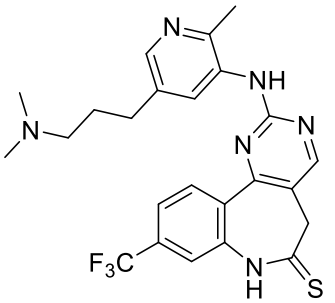


107

Інгібітор Polo-подібної кінази 1 (PLK1) **109** виявлено скринінгом **108** [68]. Введення тіоамідної функції в бензазепінове ядро **109** призвело до підвищення ефективності щодо PLK1. Ефективність **109** для інгібування росту пухлини була перевірена на моделі ксенотрансплантата товстої кишки HT29.

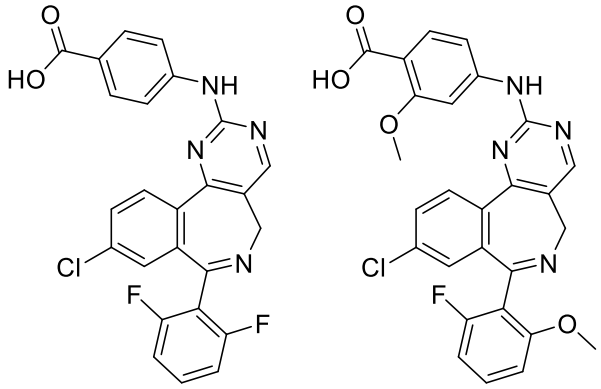


108



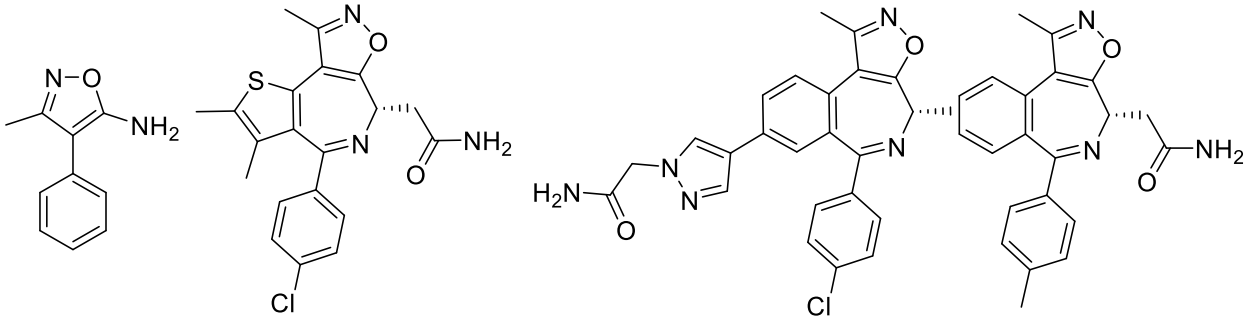
109

Встановлено, що препарати **110** і **111**, що містять піримідобензазепіновий каркас, діють як селективні інгібітори кінази А Aurora [69, 70]. Препарат Alisertib **110** досяг фази III клінічних випробувань для рецидивуючої та рефрактерної периферичної Т-клітинної лімфоми.



110 **111**

Ряд інгібіторів, націлених на білки бромодомену та екстра-С-кінцевого домену (BET) [71], розроблено з **112** і мали ізоксазолоазепінове ядро [72].

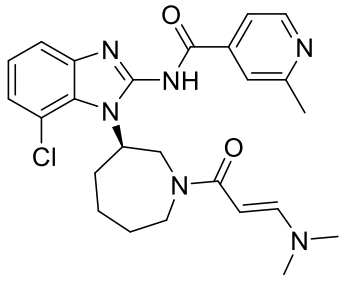


112 **113** **114** **115**

Зв'язування сполуки **112** з білком, що містить бромодомен (BRD4-BD1), було подібним до зв'язування інгібітора тієнотриазолодіазепіну JQ1 [73], що дозволило одержати каркас **113** подібний до JQ1. Вплив **113** на пригнічення експресії онкогену MYC оцінено клітинним аналізом, а також показано, що активність **113** залежить від дози перорального введення мишам. Подальша оптимізація серії інгібіторів, з метою покращення метаболічної стабільності сполуки, передбачала заміну тіофенового кільця в **113** на фенільний. Сполуки **114** [74] і **115** [75] показали гарну ефективність і біодоступність; серед них **115** (CPI-0610) досягла II фази клінічних випробувань у пацієнтів з мієлофіброзом.

У роботі [76] досліджено назартиніб **116**, що є потенційним засобом для лікування недрібноклітинного раку легенів. Цей препарат розроблено для атаки

на онкогенні мутанти рецептора епідермального фактора росту (EGFR), включаючи його мутант T790M, який викликає резистентність при тривалому лікуванні. Ковалентний інгібітор **116** показав високу селективність порівняно з EGFR дикого типу та досяг фази 2 клінічних випробувань.



116

1.5. Заключення. Постановка задачі

Аналіз інформаційних джерел щодо властивостей, синтезу та дослідженню біологічних властивостей похідних азепінів свідчить, що вони виявляють активність по відношенню до багатьох хвороб, наприклад: при лікуванні епілептичних нападів, невралгії трійчастого нерву, біполярних розладів, депресії, обсесивно-компульсивного розладу, депресивного розладу, хвороби Альцгеймера, гіпертонії, гіперволемічної та еуволемічної гіпонатріємії, серцевої недостатності, алергічного риніту, алергічного та бактеріального кон'юнктивітів, раку яєчників і простати, хронічної або прискореної фази хронічного мієлоїдного лейкозу, для профілактики постменопаузального остеопорозу та при лікуванні вазомоторних симптомів, пов'язаних з менопаузою тощо.

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

Тому, синтез нових похідних 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідроімідазо[1,2-а]азепін-3-онів має прикладний інтерес щодо створення сучасних протизапальних засобів.

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

– синтезувати нові похідні 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідроімідазо[1,2-а]азепін-3-онів;

- ідентифікувати одержані сполуки методом ПМР-спектроскопії та елементним аналізом;
- провести первинну оцінку протизапальної та аналгетичної активності нових похідних 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідро-імідазо[1,2-а]азепін-3-онів на моделях "карагеніновий набряк" та оцтовокислі "корчі";
- зробити висновки, щодо подальших досліджень одержаних сполук.

Синтез та дослідження фармакологічної активності похідних 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідро-імідазо[1,2-а]азепін-3-онів наведено у ІІІ розділі.

РОЗДІЛ ІІ. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1. Матеріали

Досліджувані сполуки, які є похідними 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідро-імідазо[1,2-а]азепін-3-онів, 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.

Для синтезу нових похідних 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідро-імідазо[1,2-а]азепін-3-онів та дослідження їх властивостей нами використано наступні реактиви:

1. Ізопропанол – ХЧ;
2. Калій карбонат – ГОСТ10690-73;
3. Вода дистильована (H_2O) – за ГОСТ 6709-72;
4. амінооцтова кислота
5. бензальдегід
6. піперидин
7. метилбензальдегід
8. 4-флуорбензальдегід
9. 2-хлорбензальдегід
10. 4-бромбензальдегід
11. 2-нітробензальдегід
12. 4-нітробензальдегід
13. 2-бензоїлоксібензальдегід
14. 2-ацетоксібензальдегід
15. 4-хлорбензальдегід
16. 4-етоксібензальдегід
17. гексан
18. пропанол-2
19. етанол

2.2. Хімічний аналіз

Спектри ПМР 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 похідних 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідроімідазо[1,2-*a*]азепін-3-онів визначено на Electrothermal IA 9200.

2.4. Дослідження протизапальної активності синтезованих сполук

Первинну оцінку протизапальної та аналгетичної активності нових похідних 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідро-імідазо[1,2-a]азепін-3-онів, сполуки **7a-k**, проводили на моделях "карагеніновий набряк" [6] та оцтовокислі "корчі" [7], відповідно.

Дослідження проведено згідно «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Україна, 2001, р.) і положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.). Дослідження виконано на білих нелінійних мишах, масою 18–22 г, які були надані розплідником експериментально-біологічної клініки ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМНУ». Мишей утримували в стандартних умовах віварію за температури 22–24 °С, відносної вологості 30–70 % з вільним доступом до корму та води. Як препарати порівняння використовували субстанцію диклофенаку натрію (Sigma-Aldrich) на моделі «Карагеніновий набряк» і кеторолак (Supelco) у тесті «Оцтовокислі корчі». Диклофенак є препаратом-стандартом щодо протизапальної активності, кеторолак обрано як найпотужніший ненаркотичний аналгетик. Досліджувані сполуки вводили внутрішньошлунково в дозі 25 мг/кг у вигляді водно-спиртової емульсії з використанням Твін-80 як емульгатора. Контрольні тварини отримували розчинник [77, 78].

Аналгетичну активність досліджуваних сполук вивчали на моделі вісцерального болю «Оцтовокислі корчі». Через 30 хв після введення тваринам досліджуваних речовин внутрішньоочеревинно вводили 0,6 % розчин оцтової кислоти з розрахунку 0,1 мл/10 г маси тіла. Підрахунок кількості «корчів» проводили з 5 хв по 15 хв (час вимірювали за допомогою секундоміра) після введення розчину оцтової кислоти. Порівнювали кількість «корчів» у тварин дослідних і контрольних груп [7]. Про рівень антиноцицептивної активності судили за зниженням кількості «корчів» у дослідній групі порівняно з контрольною.

Первинну оцінку протизапальної активності синтезованих сполук проводили на моделі ексудативного запалення ("карагеніновий набряк") [6], який моделювали шляхом субплантарного введення 1% розчину карагеніну в об’ємі 0,05 мл на 1 мишу. Сполуки вводили тваринам внутрішньошлунково за 1 год до введення флогогенного агента. Контрольній групі аналогічним чином вводили розчинник. Оцінку антиексудативного ефекту здійснювали на максимумі запалення через 3 год після введення карагеніну. Мишей піддавали евтаназії шляхом дислокації шийних хребців. Потім на рівні тазостегнового суглоба проводили ампутацію кінцівок (з набряком і без набряку) з подальшим зважуванням на торсійних вагах і розрахунком різниці маси запаленої та інтактної лапок у мишей. Антиексудативну активність оцінювали у відсотках порівняно з контролем.

$$A=\frac{M_{нд}-M_{зд}}{M_{нк}-M_{зк}}\cdot 100-100\%$$

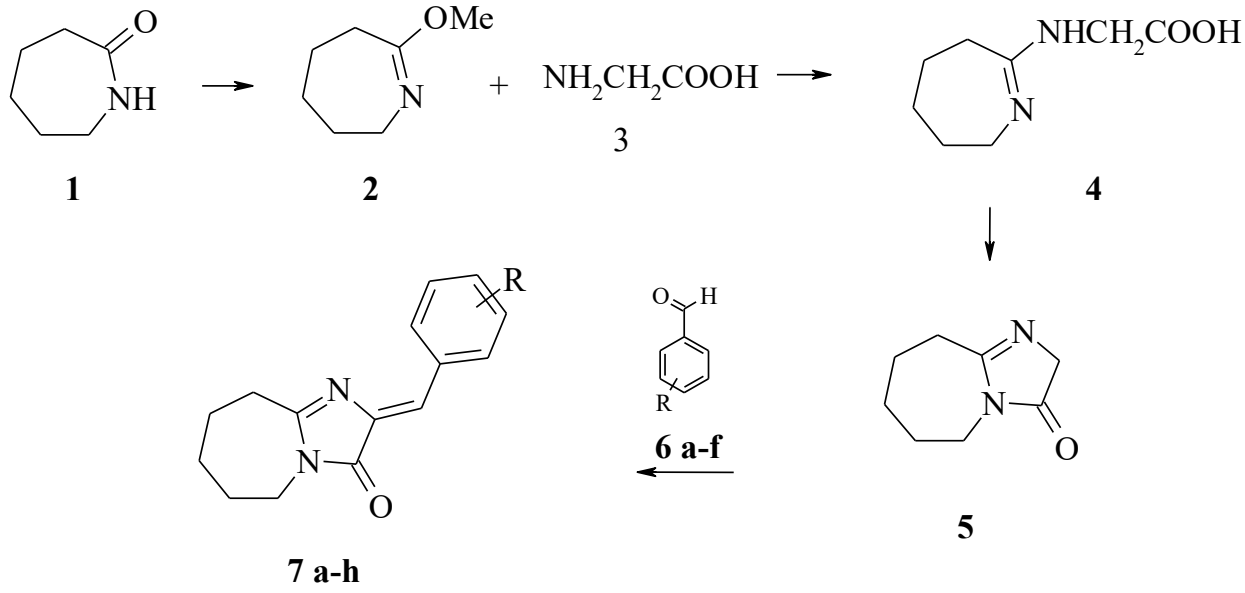
де А – антиексудативна активність; $M_{нд}$ – маса набряклої стопи в досліді; $M_{зд}$ – маса здорової стопи в досліді; $M_{нк}$ – маса набряклої стопи в контролі; $M_{зк}$ – маса здорової стопи в досліді.

Статистичну обробку даних проводили з використанням критерію Ст'юдента [79].

РОЗДІЛ ІІІ. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 2-АРИЛІДЕН-2,5,6,7,8,9-ГЕКСАГІДРОІМІДАЗО[1,2-*a*]АЗЕПІН-3-ОНІВ

3.1. Синтез похідних 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідроімідазо[1,2-*a*]азепін-3-онів [8, 9]

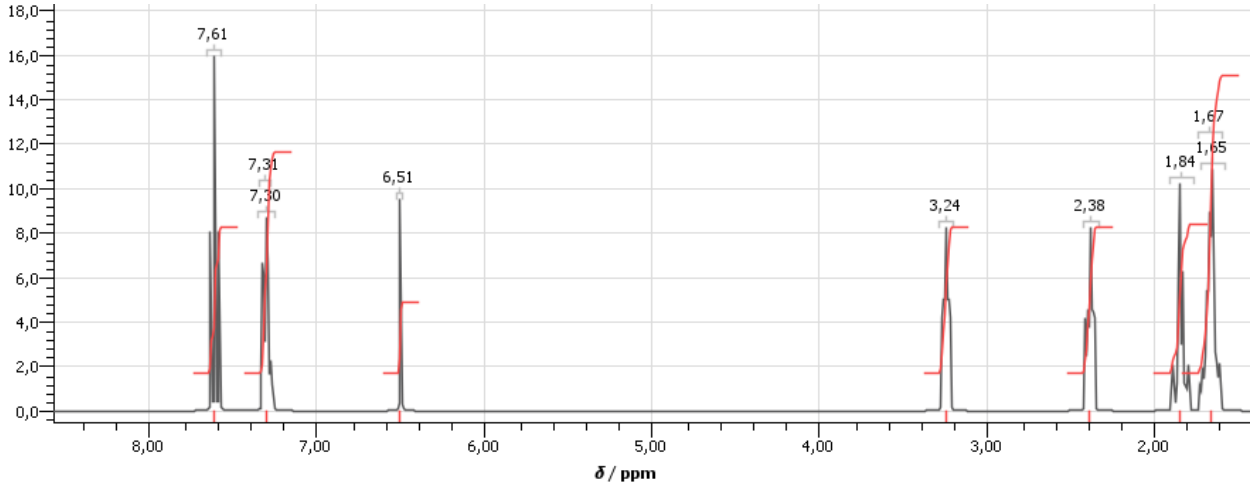
Аналіз інформаційних джерел свідчить про різноманітну фармакологічну активність гетероциклічних сполук, що містять азепінове кільце. Тому з метою пошуку серед них потенційних біологічно-активних речовини, що виявляють протизапальну активність, нами синтезовано похідні 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідроімідазо[1,2-a]азепін-3-онів за схемою:



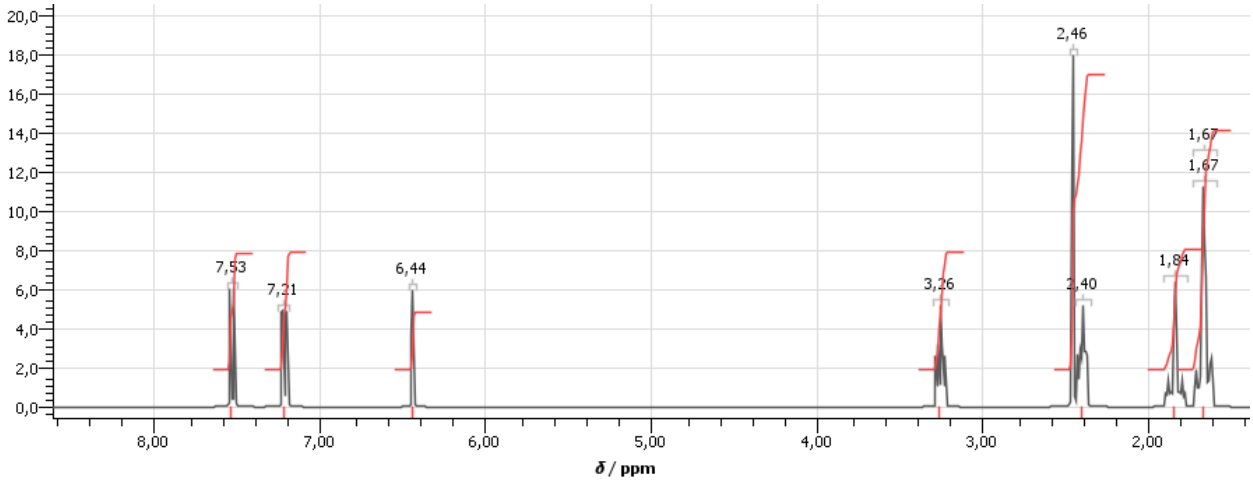
Де R = **a**) H, **b**) 4-CH_3, **c**) 4-F, **d**) 2-Cl, **e**) 4-Br, **f**) 2-NO_2, **g**) 4-NO_2, **h**) 2-OCOPh, **i**) 2-$OCOCH_3$, **j**) 4-Cl, **k**) 4-OCH_2CH_3.

Синтез 2-бензиліден-2,5,6,7,8,9-гексагідроімідазо[1,2-a]азепін-3-ону 7a. До розчину 1.27 г (0.01 моль) 7-метоксі-3,4,5,6-тетрагідро-2*H*-азепіну **2** в 50 мл етанолі при перемішуванні додають 0.75 г (0.01 моль) амінооцтової кислоти **3**. Реакційну суміш кип’ятять при перемішуванні 3 години. Після охолодження, до реакційній суміші додають 1.12 г (0.01 моль) бензальдегіду **6a** і 1 краплю піперидину та перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Розчинник упарюють у вакуумі, Кристалізують з суміші гексан-пропанол-2. Вихід 1.08 г (45%). $T_{пл}$ = 118-119ºC. Знайдено: N = 11.8 $C_{15}H_{16}N_2O$. Вирахувано N = 11.7.

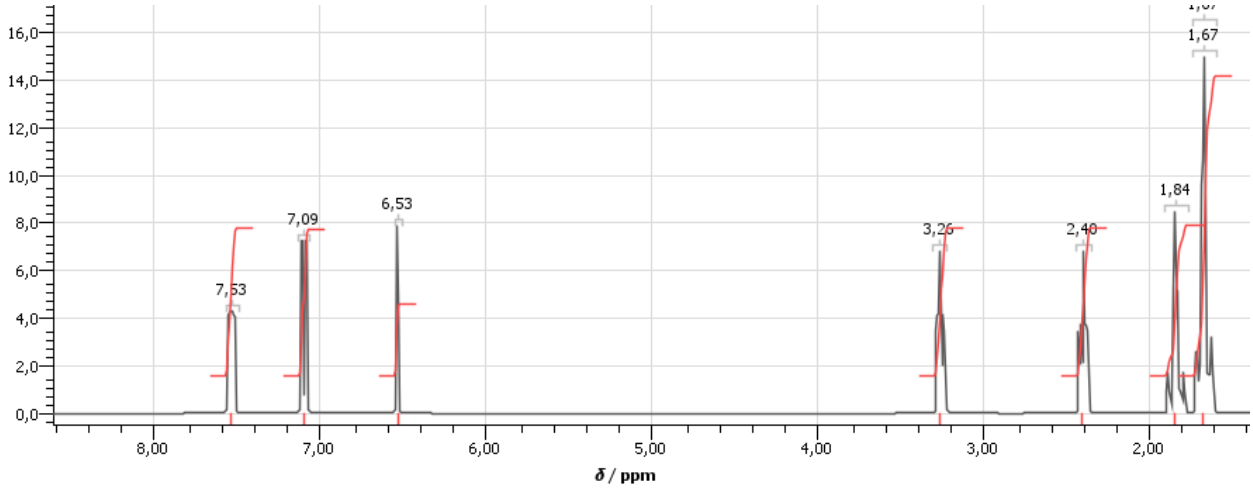
Спектр ПМР (300 МГц, ДМСО-d_6, ТМС, δ (ppm): 1.60 (м, 2H, CH_2), 1.74 (м, 4H, CH_2CH_2), 2.81 (м, 2H, CH_2), 3.66 (м, 2H, CH_2), 7.01 (с, 1H, C=CH), 7.43–8.23 (м, 5H, ароматичні протони).



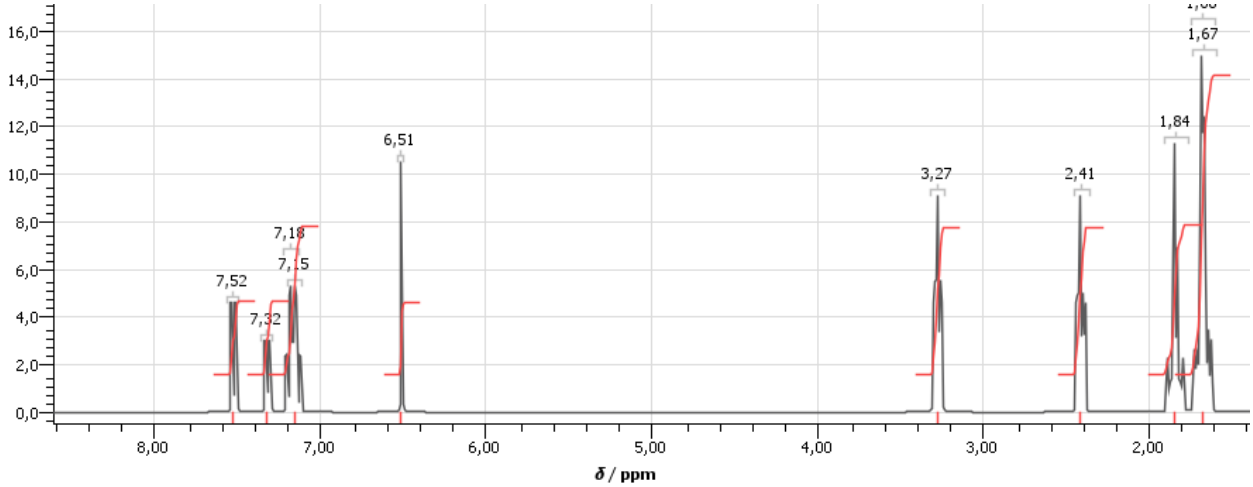
Синтез 2-(4[1]-метилбензиліден-2,5,6,7,8,9-гексагідроімідазо[1,2-*a*]азепін-3-ону 7b. До розчину 1.27 г (0.01 моль) 7-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2*H*-азепіну **2** в 50 мл етанолу при перемішуванні додавали 0.75 г (0.01 моль) амінооцтової кислоти **3**. Реакційну суміш кип'ятять при перемішуванні 3 години. Після охолодження, до реакційній суміші додають 1.20 г (0.01 моль) 4-метилбензальдегіду **6b** і 1 краплю піперидину та перемішують при кімнатній температурі 12 год. Розчинник упарюють у вакуумі, Кристалізують з суміші гексан-пропанол-2. Вихід 1.07 г (42%). $T_{пл}$ = 143-144° С. Знайдено: N = 11.1 $C_{16}H_{18}N_2O$. Вирахувано N = 11.0. Спектр ПМР (300 МГц, ДМСО-d_6, ТМС, δ (ppm): 1.60 (м, 2H, CH_2), 1.74 (м, 4H, CH_2CH_2), 2.34 (с, 3H, CH_3), 2.80 (м, 2H, CH_2), 3.66 (м, 2H, CH_2), 6.97 (с, 1H, C=CH), 7.25 та 8.10 (д-д, 4H, C_6H_4).



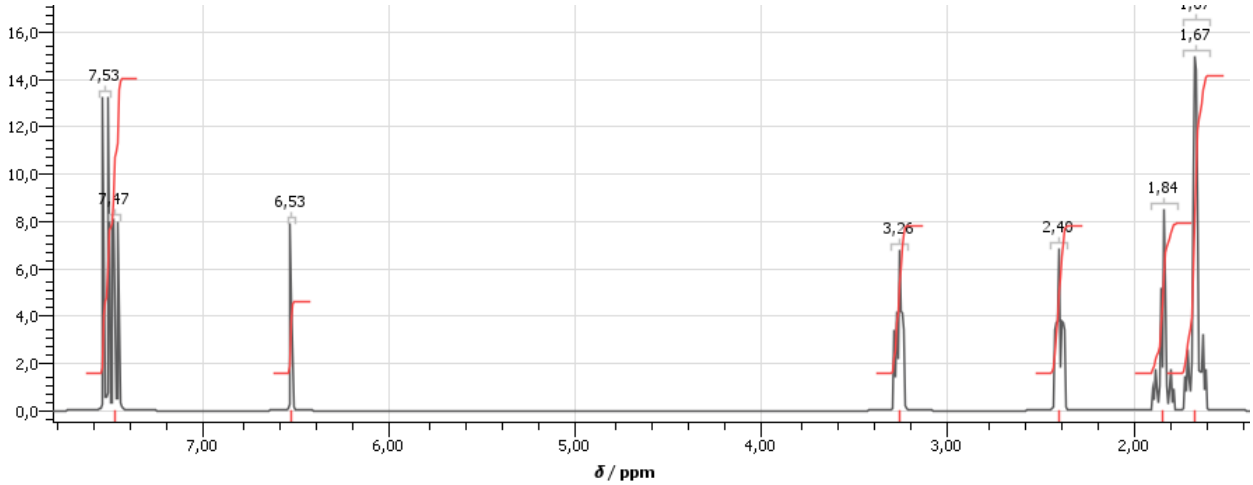
Синтез 2-(4[1]-флуоробензиліден-2,5,6,7,8,9-гексагідроімідазо[1,2-а]азепін-3-ону 7c. До розчину 1.27 г (0.01 моль) 7-метоксі-3,4,5,6-тетрагідро-2*H*-азепіну **2** в 50 мл етанолу при перемішуванні додають 0.75 г (0.01 моль) амінооцтової кислоти **3**. Реакційну суміш кип'ятять при перемішуванні 3 год. Після охолодження, до реакційній суміші додають 1.24 г (0.01 моль) 4-флуорбензальдегіду **6c** і 1 краплю піперидину та перемішують при кімнатній температурі 12 год. Розчинник упарюють у вакуумі, Кристалізують із суміші гексан-пропанол-2. Вихід 1.26 г (49 %). $T_{пл}$ = 151–152° С. Знайдено: N = 10.9 $C_{15}H_{15}FN_2O$. Вирахувано N = 10.8. Спектр ПМР (300 МГц, ДМСО-d_6, ТМС, δ (ppm): 1.63 (м, 2H, CH_2), 1.76 (м, 4H, CH_2CH_2), 2.84 (м, 2H, CH_2), 3.68 (м, 2H, CH_2), 7.11 (с, 1H, C=CH), 7.27 та 8.45 (д-д, 4H, C_6H_4).



Синтез 2-(2[1]-хлоробензиліден-2,5,6,7,8,9-гексагідроімідазо[1,2-*a*]азепін-3-ону 7d. До розчину 1.27 г (0.01 моль) 7-метоксі-3,4,5,6-тетрагідро-2*H*-азепіну **2** в 50 мл етанолу при перемішуванні додають 0.75 г (0.01 моль) амінооцтової кислоти **3**. Реакційну суміш кип'ятять при перемішуванні 3 год. Після охолодження, до реакційній суміші додають 1.24 г (0.01 моль) 2-хлорбензальдегіду **6d** і 1 краплю піперидину та перемішують при кімнатної температури 12 год. Розчинник упарюють у вакуумі, Кристалізували з суміші гексан-пропанол-2. Вихід 1.07 г (39%). $T_{пл}$ = 124–125°С. Знайдено: N = 10.3 $C_{15}H_{15}ClN_2O$. Вирахувано N = 10.2. Спектр ПМР (300 МГц, ДМСО-d_6, ТМС, δ (ppm): 1.62 (м, 2H, CH_2), 1.75 (м, 4H, CH_2CH_2), 2.83 (м, 2H, CH_2), 3.67 (м, 2H, CH_2), 7.25 (с, 1H, C=CH), 7.41–8.83 (м, 4H, C_6H_4).

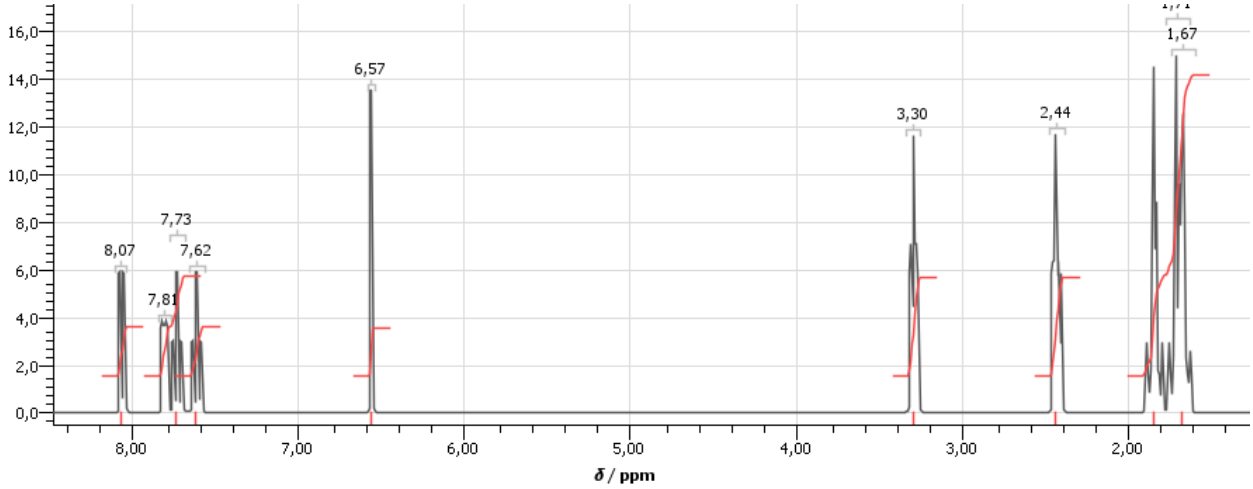


Синтез 2-(4[1]-бромбензиліден-2,5,6,7,8,9-гексагідроімідазо[1,2-*a*]азепін-3-ону 7e. До розчину 1.27 г (0.01 моль) 7-метоксі-3,4,5,6-тетрагідро-2*H*-азепіну **2** в 50 мл етанолу при перемішуванні додають 0.75 г (0.01 моль) амінооцтової кислоти **3**. Реакційну суміш кип'ятять при перемішуванні 3 год. Після охолодження, до реакційній суміші додають 1.85 г (0.01 моль) 4-бромбензальдегіду **6e** і 1 краплю піперидину та перемішують при кімнатної температури 12 год. Розчинник упарюють у вакуумі. Кристалізують з пропанолу-2. Вихід 1.75 г (55%). $T_{пл}$ = 174–176° С. Знайдено: N = 8.91 $C_{15}H_{15}BrN_2O$. Вирахувано N = 8.78. Спектр ПМР (300 МГц, ДМСО-d_6, ТМС, δ (ppm): 1.61 (м, 2H, CH_2), 1.74 (м, 4H, CH_2CH_2), 2.80 (м, 2H, CH_2), 3.66 (м, 2H, CH_2), 6.96 (с, 1H, C=CH), 7.64 та 8.45 (д-д, 4H, C_6H_4).

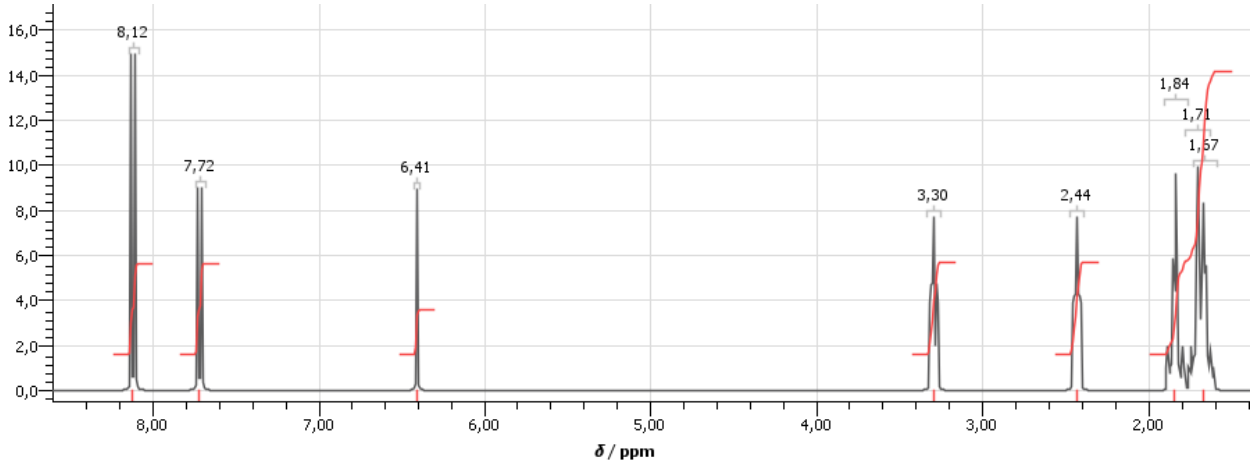


Синтез 2-(2[1]-нітробензиліден-2,5,6,7,8,9-гексагідроімідазо[1,2-*a*]азепін-3-ону 7f. До розчину 1.27 г (0.01 моль) 7-метоксі-3,4,5,6-тетрагідро-2*H*-азепіну **2** в 50 мл етанолу при перемішуванні додають 0.75 г (0.01 моль) амінооцтової кислоти **3**. Реакційну суміш кип'ятять при перемішуванні 3 год. Після

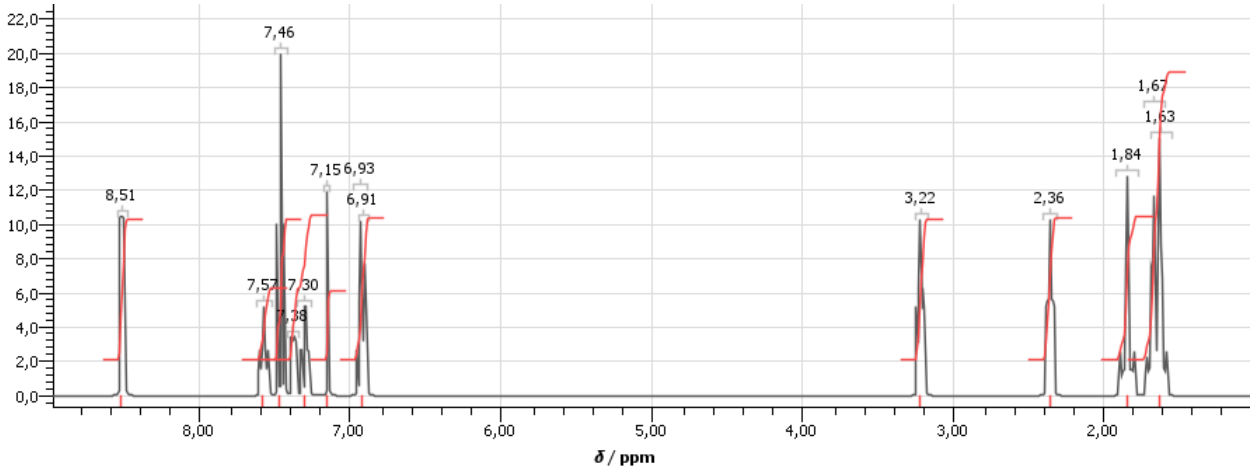
охолодження, до реакційній суміші додають 1.51 г (0.01 моль) 2-нітробензальдегіду **6f** і 1 краплю піперидину та перемішують при кімнатній температурі 12 год. Розчинник упарювали у вакуумі, Кристалізують з етанолу. Вихід 1.45 г (51%). $T_{пл}$ = 163–164° С. Знайдено: N = 14.5 $C_{15}H_{15}N_3O_3$. Вирахувано N = 14.7. Спектр ПМР (300 МГц, ДМСО-d_6, ТМС, δ (ppm): 1.62 (м, 2Н, CH_2), 1.74 (м, 4Н, CH_2CH_2), 2.80 (м, 2Н, CH_2), 3.68 (м, 2Н, CH_2), 7.22 (с, 1Н, C=CH), 7.61–8.61 (м, 4Н, C_6H_4).



Синтез 2-(4[1]-нітробензиліден-2,5,6,7,8,9-гексагідроімідазо[1,2-*a*]азепін-3-ону 7 g. До розчину 1.27 г (0.01 моль) 7-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2*H*-азепіну **2** в 50 мл етанолу при перемішуванні додають 0.75 г (0.01 моль) амінооцтової кислоти **3**. Реакційну суміш кип'ятять при перемішуванні 3 год. Після охолодження, до реакційній суміші додають 1.51 г (0.01 моль) 4-нітробензальдегіду **6g**, додають 1 краплю піперидину та перемішують при кімнатній температурі 12 год. Розчинник упарюють у вакуумі, Кристалізують з етанолу. Вихід 1.78 г (62%). $T_{пл}$ = 172–173° С. Знайдено: N = 14.8 $C_{15}H_{15}N_3O_3$. Вирахувано N = 14.7. Спектр ПМР (300 МГц, ДМСО-d_6, ТМС, δ (ppm): 1.63 (м, 2Н, CH_2), 1.76 (м, 4Н, CH_2CH_2), 2.84 (м, 2Н, CH_2), 3.67 (м, 2Н, CH_2), 7.11 (с, 1Н, C=CH), 8.27 та 8.45 (д-д, 4Н, C_6H_4).

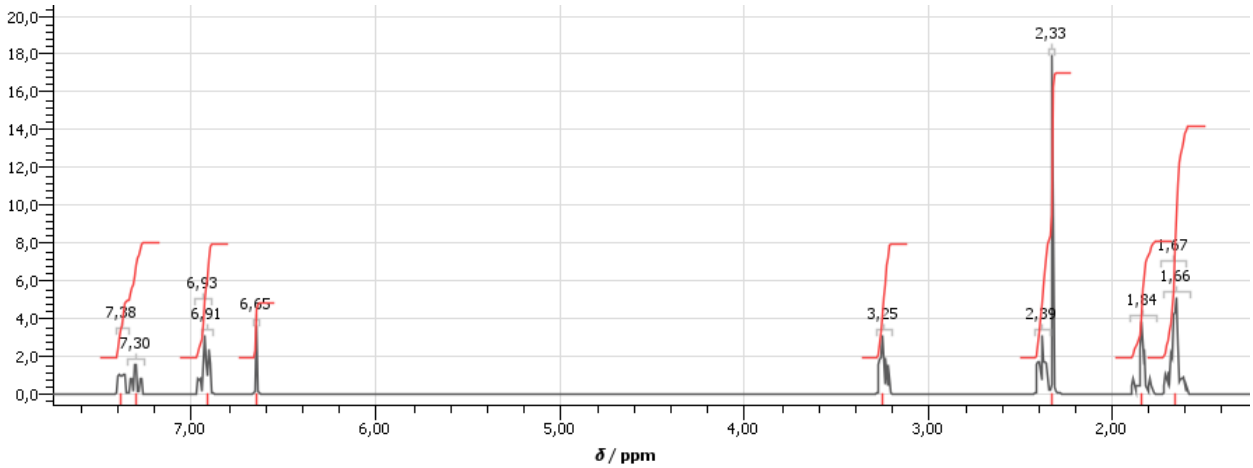


Синтез 2-(2[1]-бензоїлоксібензиліден-2,5,6,7,8,9-гексагідроімідазо[1,2-*a*] азепін-3-ону 7h. До розчину 1.27 г (0.01 моль) 7-метоксі-3,4,5,6-тетрагідро-2*H*-азепіну **2** в 50 мл етанолу при перемішуванні додають 0.75 г (0.01 моль) амінооцтової кислоти **3**. Реакційну суміш кип'ятять при перемішуванні 3 год. Після охолодження, до реакційній суміші додають 2.26 г (0.01 моль) 2-бензоїлоксібензальдегіду **6h** і 1 краплю піперидину та перемішують при кімнатній температурі 12 год. Розчинник упарюють у вакуумі, Кристалізують з пропанолу-2. Вихід 1.31 г (35%). $T_{пл}$ = 118–119° С. Знайдено: N = 7.33 $C_{23}H_{22}N_2O_3$. Вирахувано N = 7.48.

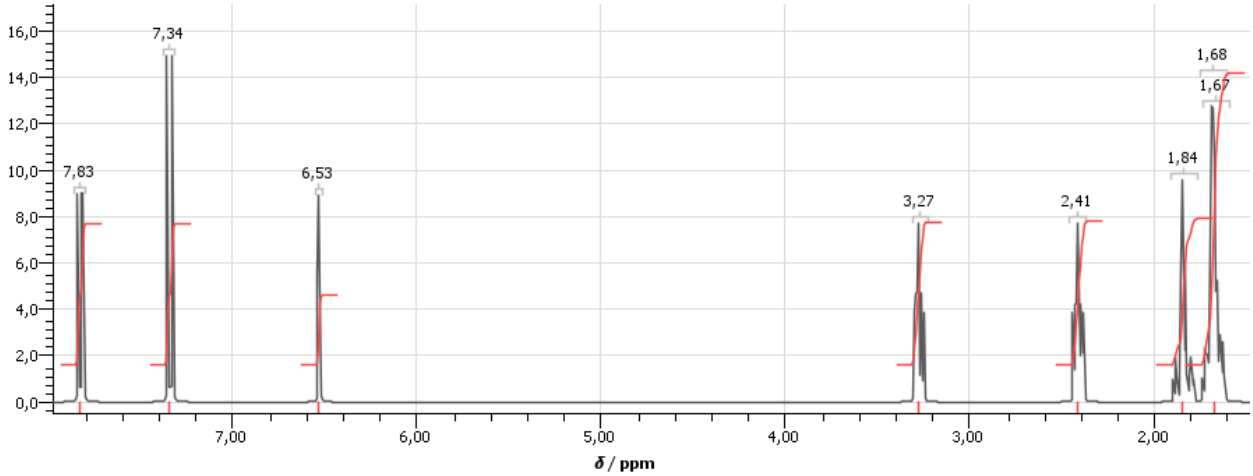


Синтез 2-(2[1]-ацетоксібензиліден-2,5,6,7,8,9-гексагідро-імідазо[1,2-*a*] азепін-3-ону 7i. До розчину 1.27 г (0.01 моль) 7-метоксі-3,4,5,6-тетрагідро-2*H*-азепіну **2** в 50 мл етанолу при перемішуванні додають 0.75 г (0.01 моль) амінооцтової кислоти **3**. Реакційну суміш кип'ятять при перемішуванні 3 год. Після охолодження, до реакційній суміші додають 1.64 г (0.01 моль) 2-ацетоксібенз-альдегіду **6i** і 1 краплю піперидину та перемішують при кімнатній температурі 12 год. Розчинник упарюють у вакуумі, Кристалізують з суміші

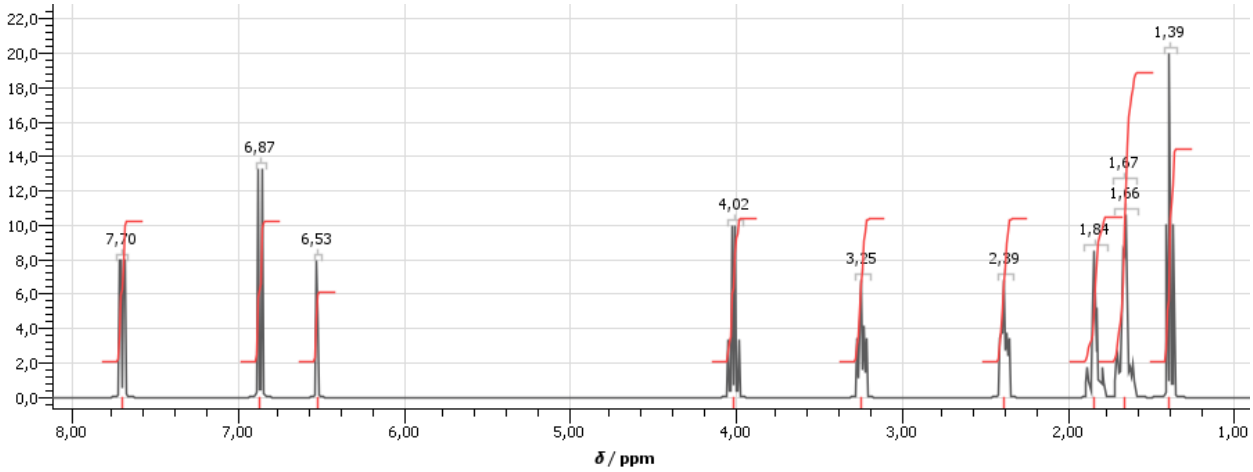
гексан-пропанол-2. Вихід 1.31 г (44%). $T_{пл}$ = 112-113° С. Знайдено: N = 9.47 $C_{17}H_{18}N_2O_3$. Вирахувано N = 9.39. Спектр ПМР (300 МГц, ДМСО-d_6, ТМС, δ (ppm): 1.70 (м, 2H, CH_2), 1.84 (м, 4H, CH_2CH_2), 2.40 (с, 3H, CH_3), 2.81 (м, 2H, CH_2), 3.69 (м, 2H, CH_2), 6.93 (с, 1H, C=CH), 7.07–8.86 (м, 4H, C_6H_4).



Синтез 2-(4[1]-хлорбензиліден-2,5,6,7,8,9-гексагідро-імідазо[1,2-*a*]азепін-3-ону 7j. До розчину 1.27 г (0.01 моль) 7-метоксі-3,4,5,6-тетрагідро-2*H*-азепіну **2** в 50 мл етанолу при перемішуванні додають 0.75 г (0.01 моль) амінооцтової кислоти **3**. Реакційну суміш кип'ятять при перемішуванні 3 год. Після охолодження, до реакційної суміші додають 0.75 г (0.01 моль) 4-хлорбензальдегіду **6j** і 1 краплю піперидину та перемішують при кімнатній температурі 12 год. Розчинник упарюють у вакуумі, Кристалізують з суміші гексан-пропанол-2. Вихід 1.48 г (54%). $T_{пл}$ = 167–168 °С. Знайдено: N = 12.7 $C_{15}H_{15}ClN_2O$. Вирахувано N = 12.9. Спектр ПМР (300 МГц, ДМСО-d_6, ТМС, δ (ppm): 1.61 (м, 2H, CH_2), 1.74 (м, 4H, CH_2CH_2), 2.81 (м, 2H, CH_2), 3.67 (м, 2H, CH_2), 7.02 (с, 1H, C=CH), 7.52 та 8.24 (д-д, 4H, C_6H_4).



Синтез 2-(4[1]-етоксібензиліден-2,5,6,7,8,9-гексагідроімідазо[1,2-*a*]азепін-3-ону 7k. До розчину 1.27 г (0.01 моль) 7-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2*H*-азепіну **2** в 50 мл етанолу при перемішуванні додають 0.75 г (0.01 моль) амінооцтової кислоти **3**. Реакційну суміш кип'ятять при перемішуванні 3 год. Після охолодження, до реакційній суміші додають 1.50 г (0.01 моль) 4-етоксібензаль-дегіду **6k** і 1 краплю піперидину та перемішують при кімнатній температурі 12 год. Розчинник упарюють у вакуумі, Кристалізують з суміші гексан-пропанол-2. Вихід 1.31 г (46%). $T_{пл}$ = 125–126 °C. Знайдено: N = 9.74 $C_{16}H_{18}N_2O$. Вирахувано N = 9.85. Спектр ПМР (300 МГц, ДМСО-d_6, ТМС, δ (ppm): 1.34 (т, 3H, $OCH_2\underline{CH_3}$), 1.59 (м, 2H, CH_2), 1.73 (м, 4H, $\underline{CH_2}CH_2$), 2.78 (м, 2H, CH_2), 3.65 (м, 2H, CH_2), 4.09 (кв, 2H, $O\underline{CH_2}CH_3$), 6.97 (с, 1H, C=CH), 7.00 та 8.18 (д-д, 4H, C_6H_4).



3.2. Дослідження протизапальної активності похідних 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідро-імідазо[1,2-a]азепін-3-онів

Дані щодо актиноцицептивної та антиексудативної активності похідних 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідро-імідазо[1,2-*a*]азепін-3-онів наведено у табл. 1 та 2. Показано, що похідним 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідро-імідазо[1,2-*a*] азепін-3-онів характерна антиноцицептивна активність, яка близька, або поступається такій кеторолаку. Найбільш активною є сполукою **7k** (R = 4-OCH_2CH_3), яка близька до ефективності референтного препарату кеторолак. Таким чином, для сполук ряду характерний периферичній компонент

ноцицептивної дії, обумовлений пригніченням кінінів, простагландинів, серотоніну, лейкотриєнів та інших медіаторів запалення [7, 77]. Показано, що введення в *орто*- та *пара*-положення атому хлору бензольної групи, визначає антиноцицептивну активність сполук ряду. Одночасно, модифікація похідних у *орто*-положенні не лише не впливає на вираженність антиноцицептивної дії, але й зменшує її.

Таблиця 1.

Аналгезуюча активність синтезованих похідних 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідро-імідазо[1,2-а]азепін-3-онів в тесті "корчів", викликаних оцтовою кислотою

Сполука	R	Доза, мг/кг	Число "корчів", M ± m		Процент інгібіції числа "корчів", %
			контролі	досліди	
Кеторолак		25,0	15,5±1,88	2,2±0,44	-85,89***
7k	4-OCH_2CH_3	25,0	8,2±1,51	4,2±1,67	-48,78
7i	2-$OCOCH_3$	25,0	1,58±2,13	23,60±2,27	49,36*
7j	4-Cl,	25,0	1,58±2,13	14,2±2,22	-10,12
7d	2-Cl	25,0	1,58±2,13	10,4±1,94	-34,17
7a	H	25,0	1,58±2,13	16,4±2,54	3,79

Примітка. ** P<0,01, *** P<0,001, ** P<0,01 в порівнянні з контролем.

Таблиця 2

Протизапальна активність нових похідних 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідро-імідазо[1,2-а]азепін-3-онів на моделі карагенінового набряку

Сполука	R	Доза, мг/кг	Величина набряку, у.о., M±m		Процент інгібіції набряку, %
			контролі	досліди	
7k	4-OCH_2CH_3	25,0	21,84 ±3,62	18,94± 2,07	-13,27
7i	2-$OCOCH_3$	25,0	39,00±3,02	50,8±2,38	30,25*
7j	4-Cl,	25,0	39,00±3,02	26,60±3,65	-31,7*
7d	2-Cl	25,0	39,00±3,02	38,60±3,18	-1,02
7a	H	25,0	39,00±3,02	48,0±3,63	23,07

Диклофенак натрію		25,0	54,70±14,64	30,5±15,62	-44,2

Примітка. * P<0,05 в порівнянні з контролем.

Серед похідних 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідроімідазо[1,2-*a*]азепін-3-онів виражену актиексудативну активність виявили **7k** та **7j**, що переважає таку референтного препарату Диклофенак. Слід зазначити, що сполуки **7a** (R = H) та **7i** (R = 2-$OCOCH_3$), фактично не виявляють антиексудативної дії. Найбільшу актиексудативну активність викликає введення етилової групи або хлору у *пара*-положення. Введення зазначених замісників, крім хлору та метокси-групи в *орто*-положення, призводить до достовірного пригнічення набряку у мишей. Таким чином, модифікація у *пара*-положенні бензольної ядра сполуки **7a** (R = H), визначає протизапальну дію сполук ряду, враховуючи, що модель карагенінового набряку, характеризує циклооксигеназну ланку запалення, можна припустити, що для одержаних сполук можливий циклооксигеназний компонент антиексудативної дії [7, 77]. Аналізуючи виявлену протизапальну та антиноцицептивну активність серед синтезованих сполук, нами встановлено, що перспективною сполукою є **7k**, активність якої пов’язано із введенням етилового замісника.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз інформаційних джерел щодо властивостей, синтезу та дослідженню біологічних властивостей похідних азепінів свідчить, що вони виявляють активність по відношенню до багатьох хвороб, наприклад: при лікуванні епілептичних нападів, невралгії трійчастого нерву, біполярних розладів, депресії, обсесивно-компульсивного розладу, депресивного розладу, хвороби Альцгеймера, гіпертонії, гіперволемічної та еуволемічної гіпонатріємії, серцевої недостатності, алергічного риніту, алергічного та бактеріального кон'юнктивітів, раку яєчників і простати, хронічної або прискореної фази хронічного мієлоїдного лейкозу, для профілактики постменопаузального остеопорозу та при лікуванні вазомоторних симптомів, пов'язаних з менопаузою тощо.
2. Синтезовано невідомі в науковій літературі похідні 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідро-імідазо[1,2-а]азепін-3-онів 7**a**–**k** та досліджено їх фізико-хімічні ($T_{пл}$ та елементний аналіз) та спектральні властивості.
3. Проведено оцінку протизапальної та аналгетичної активності нових похідних 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідро-імідазо[1,2-а]азепін-3-онів на моделях "карагеніновий набряк" та оцтовокислі "корчі". Показано, що всі досліджувані сполуки зв'язуються із субстратом.
4. Доведено, що похідним 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідро-імідазо[1,2-*a*] азепін-3-онів характерна антиноцицептивна активність, яка близька, або поступається такій кеторолаку. Найбільш активною є сполукою **7k** (R = 4-OCH_2CH_3), яка близька до ефективності референтного препарату кеторолак. Показано, що введення в *орто*- та *пара*-положення атому хлору бензольної групи, визначає антиноцицептивну активність сполук ряду. Одночасно, модифікація похідних у *орто*-положенні не лише не впливає на вираженість антиноцицептивної дії, але й зменшує її.

   Щодо актиексудативної активності серед похідних 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідроімідазо[1,2-*a*]азепін-3-онів, то виражену активність виявили **7k** та **7j**, яка переважає таку щодо референтного препарату Диклофенак.

Встановлено, що сполуки **7a** (R = H) та **7i** (R = 2-$OCOCH_3$), фактично не виявляють антиексудативної дії. Найбільшу активність викликає введення етилової групи або хлору у *пара*-положення.

Аналіз виявленої протизапальної та аналгетичної активностей серед синтезованих сполук, нами встановлено, що перспективною сполукою для подальшого дослідження є **7k**.

ПЕРЕЛІК ІНФОРМАЦІЙНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Moore, N. D. In search of an ideal analgesic for common acute pain. *Acute Pain*. 2009. Vol. 11, №. 3–4. P. 129–137. doi: 10.1016/j.acpain.2009.09.003
2. Analgesics: From chemistry and pharmacology to clinical application / за ред. H. Buschmann, T. Christoph, C. Maul, B. Sundermann. Wiley, 2002. pp. 1–264. doi:10.1002/3527605614
3. Turunen, J. H. O., Mäntyselkä, P. T., Kumpusalo, E. A., та ін. Frequent analgesic use at population level: Prevalence and patterns of use. *Pain*. 2005. Vol. 115, №. 3. P. 374–381. doi: 10.1016/j.pain.2005.03.013
4. Simmons, D. L., Botting, R. M., Hla, T. Cyclooxygenase Isozymes: The Biology of Prostaglandin Synthesis and Inhibition. *Pharmacol. Rev.* 2004. Vol. 56, №. 3. P. 387–437. doi: https://doi.org/10.1124/pr.56.3.3.
5. Dannhardt, G., Laufer, S. Structural Approaches to Explain the Selectivity of COX-2 Inhibitors: Is There a Common Pharmacophore? *Curr. Med. Chem.* 2000. Vol. 7, №. 11. P. 1101–1112. doi: 10.2174/0929867003374237.
6. Тринус Ф. П., Мохорт Н. А., Клебанов Б. М. Нестероидные противовоспалительные средства. Киев : Здоровья, 1975. 240 с.
7. Wood R. L. Animal models in analgesic testing. Analgesics: Neurochemical, Behavioral and Clinical perspectives; editors: M. Kuhar, J. Pasternak. New-York : Raven Press, 1941. V. 42. 74 p.
8. Demchenko S.A., Siryk V., FedchenkovaYu.A. Search for NSP13 helicase inhibitors active against SARSCoV-2 virus among 1-(3-trifluoromethylpnenyl)-3-hydroxy-3-R-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3*H*-imidazo[1,2-*a*]azepin-1-ium bromide derivatives / Сучасні аспекти створення лікарських засобів : тези допов. Міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., присвяченої 100-річчю кафедри аналітичної хімії НФаУ (16 квітня 2021 р.). – Х. : НФаУ, 2021. с. 16–17
9. Демченко С. А., Сірик В. І, Ядловський О. Є., Циганков С. А. Синтез та властивості 2-ариліден-2,5,6,7,8,9-гексагідро-імідазо[1,2-а]азепін-3-онів / Фунда-ментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: матеріали ІІ Міжнародної науково-практичної конференції (м.

Харків, 13 жовтня 2022 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2022. с. 128–129

10. Bremner, J. B.; Samosorn, S. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Elsevier, 2008; pp 1–43. doi:10.1016/B978-008044992-0.01201-3
11. Nedolya, N. A.; Trofimov, B. A. [1,7]-Electrocyclization reactions in the synthesis of azepine derivatives. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2013, *49* (1), 152–176. doi:10.1007/s10593-013-1236-y
12. Zha, G.-F.; Rakesh, K. P.; Manukumar, H. M.; Shantharam, C. S.; Long, S. Pharmaceutical significance of azepane based motifs for drug discovery: A critical review. *Eur. J. Med. Chem.* 2019, *162*, 465–494. doi:10.1016/j.ejmech.2018.11.031
13. Kaur, N. Synthesis of seven and higher-membered heterocycles using ruthenium catalysts. *Synth. Commun.* 2019, *49* (5), 617–661. doi:10.1080/00397911.2018.1555711
14. Saranya, P. V.; Neetha, M.; Radhika, S.; Anilkumar, G. An overview of palladium-catalyzed synthesis of seven-membered heterocycles. *J. Heterocycl. Chem.* 2020. 58: 673–684. doi:10.1002/jhet.4182.
15. Shah, J. H.; Hindupur, R. M.; Pati, H. N. Pharmacological and Biological Activities of Benzazepines: An Overview. *Curr. Bioact. Compd.* 2015, *11* (3), 170–188. doi:10.2174/1573407211666150910202200
16. Toyota, A.; Koseki, S.; Umeda, H.; Suzuki, M.; Fujimoto, K. Pseudo-Jahn−Teller Distortion from Planarity in Heterocyclic Seven- and Eight-Membered Ring Systems with Eight π Electrons. *J. Phys. Chem. A* 2003, *107* (15), 2749–2756. doi:10.1021/jp0221284
17. Ramig, K.; Greer, E. M.; Szalda, D. J.; Karimi, S.; Ko, A.; Boulos, L.; Gu, J.; Dvorkin, N.; Bhramdat, H.; Subramaniam, G. NMR Spectroscopic and Computational Study of Conformational Isomerism in Substituted 2-Aryl-3H-1-benzazepines: Toward Isolable Atropisomeric Benzazepine Enantiomers. *J. Org. Chem.* 2013, *78* (16), 8028–8036. doi:10.1021/jo4013089
18. Katritzky, A. R.; Akhmedov, N. G.; Ghiviriga, I.; Maimait, R. Flexible Biphenyl Chromophore as a Circular Dichroism Probe for Assignment of the Absolute

Configuration of Carboxylic Acids. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 2002, *2* (12), 1986–1993. doi:10.1021/ja058552a

19. Kanase, Y.; Kuniyoshi, M.; Tabata, H.; Takahashi, Y.; Kayama, S.; Wakamatsu, S.; Oshitari, T.; Natsugari, H.; Takahashi, H. Freezing the Butterfly Motion of Carbamazepine Derivatives. *Synthesis* 2015, *47* (24), 3907–3913. Doi: 10.1055/s-0035-1560201.
20. Rigby, J. H.; Kondratenko, M. A.; Fiedler, C. Preparation of a Resin-Based Chromium Catalyst for Effecting [6π + 2π] Cycloaddition Reactions. *Org. Lett.* 2000, *2* (24), 3917–3919. doi:10.1021/ol0002931
21. D'yakonov, V. A.; Kadikova, G. N.; Nasretdinov, R. N.; Dzhemileva, L. U.; Dzhemilev, U. M. Targeted Synthesis of 9-Azabicyclo[4.2.1]nona-2,4,7-trienes by Cobalt(I)-Catalyzed [6π+2π]-Cycloaddition of Alkynes to N-Substituted Azepines and Their Antitumor Activity. *Eur. J. Org. Chem.* 2020, *2020* (5), 623–626. doi:10.1002/ejoc.201901837
22. Kadikova, G. N.; D'yakonov, V. A.; Nasretdinov, R. N.; Dzhemileva, L. U.; Dzhemilev, U. M. Cobalt(I)-catalyzed [6π+2π]-cycloaddition of allenes to N-carbethoxy(phenoxy)azepines for the synthesis of 9-azabicyclo[4.2.1]nona-2,4-dienes. *Tetrahedron* 2020, *76* (10), 130996. doi:10.1016/j.tet.2020.130996
23. Amour Morkan, _l.High order cycloaddition reactions of M(CO)3-coordinated N-cyanoazepine with alkynes; M: Cr, Mo, W. *J. Organomet. Chem.* 2002, *651* (1–2), 132–136. doi:10.1016/S0022-328X(02)01369-4
24. Morkan, _l.A.; Uztetik-Morkan, A. Photoinduced reactions of $Cr(CO)_3$-coordinated N-cyanoazepine: [6 + 4] cycloaddition with conjugated dienes. *Transit. Met. Chem.* 2003, *28* (2), 182–186. doi:10.1023/A:1022906019863
25. Herrera, A.; Grasruck, A.; Heinemann, F. W.; Scheurer, A.; Chelouan, A.; Frieß, S.; Seidel, F.; Dorta, R. Developing P-Stereogenic, Planar–Chiral P-Alkene Ligands: Monodentate, Bidentate, and Double Agostic Coordination Modes on Ru(II). *Organometallics* 2017, *36* (3), 714–720. doi:10.1021/acs.organomet.6b00879
26. Li, H.; Roisnel, T.; Soulé, J.-F.; Doucet, H. Convenient Access to C10- and C11-

(di)arylated dibenzo[b,f]azepines via Palladium-catalyzed C−H Bonds Cleavages. *Adv. Synth. Catal.* 2019, *361* (4), 791–802. doi:10.1002/adsc.201801366

27. Chen, M.; Chen, Y.; Sun, N.; Zhao, J.; Liu, Y.; Li, Y. Gold-Catalyzed Oxidative Ring Expansion of 2-Alkynyl-1,2-Dihydropyridines or -quinolines: Highly Efficient Synthesis of Functionalized Azepine or Benzazepine Scaffolds. *Angew. Chemie Int. Ed.* 2015, *54* (4), 1200–1204. doi:10.1002/anie.201410056
28. Miao, C.-B.; Zeng, Y.-M.; Shi, T.; Liu, R.; Wei, P.-F.; Sun, X.-Q.; Yang, H.-T. 2-Oxindole Acts as a Synthon of 2-Aminobenzoyl Anion in the K2CO3-Catalyzed Reaction with Enones: Preparation of 1,4-Diketones Bearing an Amino Group and Their Further Transformations. *J. Org. Chem.* 2016, *81* (1), 43–50. doi:10.1021/acs.joc.5b02054
29. Bakthadoss, M.; Kumar, P. V.; Reddy, T. T.; Sharada, D. S. Solvent and catalyst free ring expansion of indoles: a simple synthesis of highly functionalized benzazepines. *Org. Biomol. Chem.* 2018, *16* (43), 8160–8168. doi:10.1039/c8ob01825a
30. Karimi, S.; Ma, S.; Ramig, K.; Greer, E. M.; Szalda, D. J.; Subramaniam, G. Oxidative ring-contraction of 3H-1-benzazepines to quinoline derivatives. *Tetrahedron Lett.* 2015, *56* (49), 6886–6889. doi:10.1016/j.tetlet.2015.10.094
31. Crawford, L. A.; McNab, H.; Mount, A. R.; Wharton, S. I. Thermal Ring Contraction of Dibenz[b,f]azepin-5-yl Radicals: New Routes to Pyrrolo[3,2,1-jk]carbazoles. *J. Org. Chem.* 2008, *73* (17), 6642–6646. doi:10.1021/jo800637u
32. Ikejiri, M., Matsumoto, K., Hasegawa, H., et al. Synthesis and fluorescence properties of 4-diarylmethylene analogues of the green fluorescent protein chromophore. *Tetrahedron*. 2015. Vol. 71, №. 30. P. 4987–4998. doi: 10.1016/j.tet.2015.05.073
33. Ikejiri, M., Kojima, H., Fugono, Y., et al. Synthesis and properties of geometrical 4-diarylmethylene analogs of the green fluorescent protein chromophore. *Org. Biomol. Chem*. 2018. Vol. 16, №. 14. P. 2397–2401. doi: 10.1039/C8OB00208H
34. Ikejiri, M., Miyashita, K., Watanabe, A., et al. Acetate/Acetic Acid-Assisted

One-Pot Synthesis of (Diarylmethylene)imidazolone from Amide or Thioamide. Heterocycles. 2021. Vol. 102, №. 3. P. 516–526. doi: 10.3987/COM-20-14396.

35. U.S. Food and Drug Administration : веб-сайт. URL: https://www.fda.gov (дата звернення: 14.11.2022).
36. Carbamazepine : веб-сайт. URL: https://cutt.ly/RVXfQGC (дата звернення: 14.11.2022).
37. Oxcarbazepine : веб-сайт. URL: https://cutt.ly/9VXfR28 (дата звернення: 14.11.2022).
38. Eslicarbazepine acetate : веб-сайт. URL: https://cutt.ly/fVXfU0v (дата звернення: 14.11.2022).
39. Imipramine : веб-сайт. URL: https://cutt.ly/bVXfFo2 (дата звернення: 14.11.2022).
40. Desipramine : веб-сайт. URL: https://cutt.ly/HVXfHr5 (дата звернення: 14.11.2022).
41. Trimipramine : веб-сайт. URL: https://cutt.ly/aVXfJRu (дата звернення: 14.11.2022).
42. Clomipramine : веб-сайт. URL: https://cutt.ly/1VXfL07 (дата звернення: 14.11.2022).
43. Mirtazapine : веб-сайт. URL: https://cutt.ly/kVXfZFp (дата звернення: 14.11.2022).
44. Galantamine : веб-сайт. URL: https://cutt.ly/QVXf50f (дата звернення: 14.11.2022).
45. Benazepril : веб-сайт. URL: https://cutt.ly/tVXf69j (дата звернення: 14.11.2022).
46. Fenoldopam : веб-сайт. URL: https://cutt.ly/tVXgeOz (дата звернення: 14.11.2022).
47. Conivaptan : веб-сайт. URL: https://cutt.ly/IVXgrW6 (дата звернення: 14.11.2022).
48. Tolvaptan : веб-сайт. URL: https://cutt.ly/0VXgtxX (дата звернення: 14.11.2022).

49. Ivabradine : веб-сайт. URL: https://cutt.ly/JVXgyud (дата звернення: 14.11.2022).
50. Azelastine : веб-сайт. URL: https://cutt.ly/kVXguLg (дата звернення: 14.11.2022).
51. Epinastine : веб-сайт. URL: https://cutt.ly/eVXgoSt (дата звернення: 14.11.2022).
52. Alcaftadine : веб-сайт. URL: https://cutt.ly/QVXgdue (дата звернення: 14.11.2022).
53. Besifloxacin : веб-сайт. URL: https://cutt.ly/LVXgfPG (дата звернення: 14.11.2022).
54. Rucaparib : веб-сайт. URL: https://cutt.ly/7VXggO7 (дата звернення: 14.11.2022).
55. Omacetaxine mepesuccinate : веб-сайт. URL: https://cutt.ly/XVXgjuc (дата звернення: 14.11.2022).
56. Bazedoxifene : веб-сайт. URL: https://cutt.ly/pVXgkcD (дата звернення: 14.11.2022).
57. Brown, D. G.; Bernstein, P. R.; Wu, Y.; Urbanek, R. A.; Becker, C. W.; Throner, S. R.; Dembofsky, B. T.; Steelman, G. B.; Lazor, L. A.; Scott, C. W.; Wood, M. W.; Wesolowski, S. S.; Nugiel, D. A.; Koch, S.; Yu, J.; Pivonka, D. E.; Li, S.; Thompson, C.; Zacco, A.; Elmore, C. S.; Schroeder, P.; Liu, J.; Hurley, C. A.; Ward, S.; Hunt, H. J.; Williams, K.; McLaughlin, J.; Hoesch, V.; Sydserff, S.; Maier, D.; Aharony, D. Azepines and Piperidines with Dual Norepinephrine Dopamine Uptake Inhibition and Antidepressant Activity. *ACS Med. Chem. Lett.* 2013, *4* (1), 46–51. doi:10.1021/ml300262e
58. Jensen, A. A.; Plath, N.; Pedersen, M. H. F.; Isberg, V.; Krall, J.; Wellendorph, P.; Stensbøl, T. B.; Gloriam, D. E.; Krogsgaard-Larsen, P.; Frølund, B. Design, Synthesis, and Pharmacological Characterization of N- and O-Substituted 5,6,7,8-Tetrahydro-4*H*-isoxazolo[4,5-*d*]azepin-3-ol Analogues: Novel 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} Receptor Agonists with Pro-Cognitive Properties. *J. Med. Chem.* 2013, *56* (3), 1211–1227. doi:10.1021/jm301656h

59. Burdi, D. F.; Hunt, R.; Fan, L.; Hu, T.; Wang, J.; Guo, Z.; Huang, Z.; Wu, C.; Hardy, L.; Detheux, M.; Orsini, M. A.; Quinton, M. S.; Lew, R.; Spear, K. Design, Synthesis, and Structure−Activity Relationships of Novel Bicyclic Azole-amines as Negative Allosteric Modulators of Metabotropic Glutamate Receptor 5. *J. Med. Chem.* 2010, *53* (19), 7107–7118. doi:10.1021/jm100736h

60. Storer, R. I.; Brennan, P. E.; Brown, A. D.; Bungay, P. J.; Conlon, K. M.; Corbett, M. S.; DePianta, R. P.; Fish, P. V.; Heifetz, A.; Ho, D. K. H.; Jessiman, A. S.; McMurray, G.; de Oliveira, C. A. F.; Roberts, L. R.; Root, J. A.; Shanmugasundaram, V.; Shapiro, M. J.; Skerten, M.; Westbrook, D.; Wheeler, S.; Whitlock, G. A.; Wright, J. Multiparameter Optimization in CNS Drug Discovery: Design of Pyrimido[4,5-d]azepines as Potent 5-Hydroxytryptamine 2C (5-HT_{2C}) Receptor Agonists with Exquisite Functional Selectivity over 5-HT_{2A} and 5-HT_{2B} Receptors *J. Med. Chem.* 2014, *57* (12), 5258–5269. doi:10.1021/jm5003292

61. Brennan, P. E.; Whitlock, G. A.; Ho, D. K. H.; Conlon, K.; McMurray, G. Discovery of a novel azepine series of potent and selective 5-HT_{2C} agonists as potential treatments for urinary incontinence. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, *19* (17), 4999–5003. doi:10.1016/j.bmcl.2009.07.063

62. Andrews, M. D.; Fish, P. V.; Blagg, J.; Brabham, T. K.; Brennan, P. E.; Bridgeland, A.; Brown, A. D.; Bungay, P. J.; Conlon, K. M.; Edmunds, N. J.; Forselles, K.; Gibbons, C. P.; Green, M. P.; Hanton, G.; Holbrook, M.; Jessiman, A. S.; McIntosh, K.; McMurray, G.; Nichols, C. L.; Root, J. A.; Storer, R. I.; Sutton, M. R.; Ward, R. V.; Westbrook, D.; Whitlock, G. A. Pyrimido[4,5-*d*]azepines as potent and selective 5-HT_{2C} receptor agonists: Design, synthesis, and evaluation of PF-3246799 as a treatment for urinary incontinence. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011, *21* (9), 2715–2720. doi:10.1016/j.bmcl.2010.11.120

63. Rouquet, G.; Moore, D. E.; Spain, M.; Allwood, D. M.; Battilocchio, C.; Blakemore, D. C.; Fish, P. V.; Jenkinson, S.; Jessiman, A. S.; Ley, S. V.; McMurray, G.; Storer, R. I. Design, Synthesis, and Evaluation of Tetrasubstituted Pyridines as Potent 5-HT_{2C} Receptor Agonists. *ACS Med.*

Chem. Lett. 2015, *6* (3), 329–333. doi:10.1021/ml500507v

64. Vendeville, S.; Lin, T.-I.; Hu, L.; Tahri, A.; McGowan, D.; Cummings, M. D.; Amssoms, K.; Canard, M.; Last, S.; Van den Steen, I.; Devogelaere, B.; Rouan, M.-C.; Vijgen, L.; Berke, J. M.; Dehertogh, P.; Fransen, E.; Cleiren, E.; van der Helm, L.; Fanning, G.; Van Emelen, K.; Nyanguile, O.; Simmen, K.; Raboisson, P. Finger loop inhibitors of the HCV NS5b polymerase. Part II. Optimization of tetracyclic indole-based macrocycle leading to the discovery of TMC647055. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, *22* (13), 4437–4443. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.04.113
65. Gentles, R. G.; Ding, M.; Bender, J. A.; Bergstrom, C. P.; Grant-Young, K.; Hewawasam, P.; Hudyma, T.; Martin, S.; Nickel, A.; Regueiro-Ren, A.; Tu, Y.; Yang, Z.; Yeung, K.-S.; Zheng, X.; Chao, S.; Sun, J.-H.; Beno, B. R.; Camac, D. M.; Chang, C.-H.; Gao, M.; Morin, P. E.; Sheriff, S.; Tredup, J.; Wan, J.; Witmer, M. R.; Xie, D.; Hanumegowda, U.; Knipe, J.; Mosure, K.; Santone, K. S.; Parker, D. D.; Zhuo, X.; Lemm, J.; Liu, M.; Pelosi, L.; Rigat, K.; Voss, S.; Wang, Y.; Wang, Y.-K.; Colonno, R. J.; Gao, M.; Roberts, S. B.; Gao, Q.; Ng, A.; Meanwell, N. A.; Kadow, J. F. Discovery and Preclinical Characterization of the Cyclopropylindolobenzazepine BMS-791325, A Potent Allosteric Inhibitor of the Hepatitis C Virus NS5B Polymerase. *J. Med. Chem.* 2014, *57* (5), 1855–1879. doi:10.1021/jm4016894
66. Matthews, H.; Ranson, M.; Tyndall, J. D. A.; Kelso, M. J. Synthesis and preliminary evaluation of amiloride analogs as inhibitors of the urokinase-type plasminogen activator (uPA). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011, *21* (22), 6760–6766. doi:10.1016/j.bmcl.2011.09.044
67. Buckley, B. J.; Aboelela, A.; Minaei, E.; Jiang, L. X.; Xu, Z.; Ali, U.; Fildes, K.; Cheung, C.-Y.; Cook, S. M.; Johnson, D. C.; Bachovchin, D. A.; Cook, G. M.; Apte, M.; Huang, M.; Ranson, M.; Kelso, M. J. 6-Substituted Hexamethylene Amiloride (HMA) Derivatives as Potent and Selective Inhibitors of the Human Urokinase Plasminogen Activator for Use in Cancer. *J. Med. Chem.* 2018, *61* (18), 8299–8320. doi:10.1021/acs.jmedchem.8b00838

68. Duffey, M. O.; Vos, T. J.; Adams, R.; Alley, J.; Anthony, J.; Barrett, C.; Bharathan, I.; Bowman, D.; Bump, N. J.; Chau, R.; Cullis, C.; Driscoll, D. L.; Elder, A.; Forsyth, N.; Frazer, J.; Guo, J.; Guo, L.; Hyer, M. L.; Janowick, D.; Kulkarni, B.; Lai, S.-J.; Lasky, K.; Li, G.; Li, J.; Liao, D.; Little, J.; Peng, B.; Qian, M. G.; Reynolds, D. J.; Rezaei, M.; Scott, M. P.; Sells, T. B.; Shinde, V.; Shi, Q. J.; Sintchak, M. D.; Soucy, F.; Sprott, K. T.; Stroud, S. G.; Nestor, M.; Visiers, I.; Weatherhead, G.; Ye, Y.; D'Amore, N. Discovery of a Potent and Orally Bioavailable Benzolactam-Derived Inhibitor of Polo-Like Kinase 1 (MLN0905). *J. Med. Chem.* 2012, *55* (1), 197–208. doi:10.1021/jm2011172

69. Sells, T. B.; Chau, R.; Ecsedy, J. A.; Gershman, R. E.; Hoar, K.; Huck, J.; Janowick, D. A.; Kadambi, V. J.; LeRoy, P. J.; Stirling, M.; Stroud, S. G.; Vos, T. J.; Weatherhead, G. S.; Wysong, D. R.; Zhang, M.; Balani, S. K.; Bolen, J. B.; Manfredi, M. G.; Claiborne, C. F. MLN8054 and Alisertib (MLN8237): Discovery of Selective Oral Aurora A Inhibitors. *ACS Med. Chem. Lett.* 2015, *6* (6), 630–634. doi:10.1021/ml500409n

70. Claiborne, C. F.; Manfredi, M. G. Kinase Inhibitor Drugs; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2006; pp 333–350

71. Liu, Z.; Wang, P.; Chen, H.; Wold, E. A.; Tian, B.; Brasier, A. R.; Zhou, J. Drug Discovery Targeting Bromodomain-Containing Protein 4. *J. Med. Chem.* 2017, *60* (11), 4533–4558. doi:10.1021/acs.jmedchem.6b01761

72. Gehling, V. S.; Hewitt, M. C.; Vaswani, R. G.; Leblanc, Y.; Côté, A.; Nasveschuk, C. G.; Taylor, A. M.; Harmange, J.-C.; Audia, J. E.; Pardo, E.; Joshi, S.; Sandy, P.; Mertz, J. A.; Sims, R. J.; Bergeron, L.; Bryant, B. M.; Bellon, S.; Poy, F.; Jayaram, H.; Sankaranarayanan, R.; Yellapantula, S.; Bangalore Srinivasamurthy, N.; Birudukota, S.; Albrecht, B. K. Discovery, Design, and Optimization of Isoxazole Azepine BET Inhibitors. *ACS Med. Chem. Lett.* 2013, *4* (9), 835–840. doi:10.1021/ml4001485

73. Filippakopoulos, P.; Qi, J.; Picaud, S.; Shen, Y.; Smith, W. B.; Fedorov, O.; Morse, E. M.; Keates, T.; Hickman, T. T.; Felletar, I.; Philpott, M.; Munro, S.; McKeown, M. R.; Wang, Y.; Christie, A. L.; West, N.; Cameron, M. J.;

Schwartz, B.; Heightman, T. D.; La Thangue, N.; French, C. A.; Wiest, O.; Kung, A. L.; Knapp, S.; Bradner, J. E. Selective inhibition of BET bromodomains. *Nature* 2010, *468* (7327), 1067–1073. doi:10.1038/nature09504

74. Hewitt, M. C.; Leblanc, Y.; Gehling, V. S.; Vaswani, R. G.; Côté, A.; Nasveschuk, C. G.; Taylor, A. M.; Harmange, J.-C.; Audia, J. E.; Pardo, E.; Cummings, R.; Joshi, S.; Sandy, P.; Mertz, J. A.; Sims, R. J.; Bergeron, L.; Bryant, B. M.; Bellon, S.; Poy, F.; Jayaram, H.; Tang, Y.; Albrecht, B. K. Development of methyl isoxazoleazepines as inhibitors of BET. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015, *25* (9), 1842–1848. doi:10.1016/j.bmcl.2015.03.045
75. Albrecht, B. K.; Gehling, V. S.; Hewitt, M. C.; Vaswani, R. G.; Côté, A.; Leblanc, Y.; Nasveschuk, C. G.; Bellon, S.; Bergeron, L.; Campbell, R.; Cantone, N.; Cooper, M. R.; Cummings, R. T.; Jayaram, H.; Joshi, S.; Mertz, J. A.; Neiss, A.; Normant, E.; O'Meara, M.; Pardo, E.; Poy, F.; Sandy, P.; Supko, J.; Sims, R. J.; Harmange, J.-C.; Taylor, A. M.; Audia, J. E. Identification of a Benzoisoxazoloazepine Inhibitor (CPI-0610) of the Bromodomain and Extra-Terminal (BET) Family as a Candidate for Human Clinical Trials. *J. Med. Chem.* 2016, *59* (4), 1330–1339. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b01882
76. Lelais, G.; Epple, R.; Marsilje, T. H.; Long, Y. O.; McNeill, M.; Chen, B.; Lu, W.; Anumolu, J.; Badiger, S.; Bursulaya, B.; DiDonato, M.; Fong, R.; Juarez, J.; Li, J.; Manuia, M.; Mason, D. E.; Gordon, P.; Groessl, T.; Johnson, K.; Jia, Y.; Kasibhatla, S.; Li, C.; Isbell, J.; Spraggon, G.; Bender, S.; Michellys, P.-Y. Discovery of (*R*,*E*)-*N*-(7-Chloro-1-(1-[4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-methylisonicotinamide (EGF816), a Novel, Potent, and WT Sparing Covalent Inhibitor of Oncogenic (L858R, ex19del) and Resistant (T790M) EGFR Mutants for the Treatment of EGFR Mutant Non-Small-Cell Lung Cancers. *J. Med. Chem.* 2016, *59* (14), 6671–6689. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b01985
77. Drug discovery and evaluation: pharmacological assays; ed. by H. Gerhard Vogel. 2nd ed. Berlin : Springer-Verlag; New York : Heidelberg, 2002. 1453 p.
78. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації; під

ред. О. В. Стефанова. Київ : ВД «Авіцена», 2001. 528 с.

79. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистика в науке и бизнесе. Киев : Морион, 2002. 640 с.