

**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 3-гідроксі-1-(2<sup>1</sup>-метоксифеніл)-3-*R*-2,3,5,6,7,8-гексагідро-імідазо[1,2-*a*]піридинію**

Студента **Солонського Михайла Олександровича**  
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 **Циганков С.А.**

Допущено до захисту 16 грудня 2022р.

Завідувач кафедри хімії та фармації

\_\_\_\_\_/В.В. Суховєєв/

**Ніжин – 2022**

## Зміст

Вступ .....	4
<b>РОЗДІЛ I. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 3,4,5,6-ТЕТРАГІДРОПІРИДИНУ</b>	
1.1. Одержання 3,4,5,6-тетрагідропіридину .....	7
1.2. Хімічні властивості 3,4,5,6-тетрагідропіридину та напрямки синтезу похідних на його основі .....	10
1.3. Біологічна активність похідних піридинію.....	17
1.4. Постановка задачі .....	21
<b>РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ</b>	
2.1. Матеріали.....	22
2.2. Хімічний аналіз .....	23
2.3. Дослідження протівірусної активності.....	23
<b>РОЗДІЛ III. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 3-ГІДРОКСІ-1-(2<sup>1</sup>-МЕТОКСИФЕНІЛ)-3-R-2,3,5,6,7,8-ГЕКСАГІДРО-ІМІДАЗО[1,2-a]ПІРИДИНІЮ</b>	
3.1. Синтез похідних 3-гідроксі-1-(2 <sup>1</sup> -метоксифеніл)-3-R-2,3,5,6,7,8-гексагідроімідазо[1,2-a] піридинію.....	25
3.2. Дослідження протівірусної активності похідних 3-гідроксі-1-(2 <sup>1</sup> -метоксифеніл)-3-R-2,3,5,6,7,8-гексагідроімідазо[1,2-a]піридинію.....	25
ВИСНОВКИ.....	34
ПЕРЕЛІК ІНФОРМАЦІЙНИХ ДЖЕРЕЛ .....	35

**Умовні позначення**

COVID-19	Коронавірусна хвороба 2019
MERS-CoV	Вірус близькосхідного респіраторного синдрому
SARS-CoV	Вірус важкого гострого респіраторного синдрому
SARS-CoV-2	Вірус важкого гострого респіраторного синдрому-2
ORF	Відкриті рамки зчитування
3CLpro	хімотрипсин-подібна протеаза
Mpro	Основна протеаза
PLpro	Папаїн-подібна протеаза
nsp	Неструктурні білки
ACE2	Ангіотензин-перетворюючий фермент 2
MD	Молекулярна динаміка
PDB	Банк даних білка
DMFA	Диметилформаїд
DMSO	Диметилсульфоксид
ТГФ	Тетрагідрофуран

## ВСТУП

**Актуальність теми.** В Україні та в усьому світі з кожним роком до реєстру вноситься все більше нових випадків гострих респіраторних вірусних інфекцій різних типів. Захворюванню на грип завжди приділялося більше уваги, оскільки нові захворювання можуть вражати тварин і людей через їхню зростаючу кількість і нові мутації, що призводить до локалізованого захворювання (епідемії) або широкомасштабного захворювання (пандемії). Люди, інфіковані новим вірусом, відчують симптоми, які можуть призвести до серйозних ускладнень з імунною системою або, часто, нових станів в організмі, яких раніше не спостерігалось. До таких типів вірусів належать: аденовірус, респіраторно-синцитіальний вірус, рибонуклеовірус (РВ), коронавірус (КВ), вірус парагрипу та ін.

Вірус SARS (скорочення від «важкого гострого респіраторного синдрому») відноситься до сімейства вірусів. Це інфекційне захворювання, яке виникло в Китаї в 2002 році [1-3]. Викликає важку пневмонію з геморагічним токсичним набряком легень. Інкубаційний період SARS-CoV (протягом 2-10 днів) супроводжується підвищенням температури тіла та неспецифічними грипоподібними симптомами у пацієнтів (головний біль, біль у горлі, м'язах, діарея, нежить, озноб, сухий кашель тощо). У важких випадках за цих умов швидко розвивається дихальна недостатність, що призводить до гострого респіраторного дистрес-синдрому та лімфопенії.

**Мета роботи:** синтез похідних 3-гідроксі-1-(2<sup>1</sup>-метоксифеніл)-3-*R*-2,3,5,6,7,8-гексагідроімідазо[1,2-*a*]піридинію та дослідження протівірусної активності синтезованих сполук.

### **Завдання дослідження:**

- здійснити огляд наукової літератури з теми кваліфікаційної роботи;
- синтезувати похідні 3-гідроксі-1-(2<sup>1</sup>-метоксифеніл)-3-*R*-2,3,5,6,7,8-гексагідроімідазо[1,2-*a*] піридинію та дослідити фізико-хімічні і спектральні властивості синтезованих сполук;

- оцінити противірусну активність синтезованих сполук;
  - відібрати перспективні речовини для подальших біологічних досліджень
- розглянути залежність: структура – фармакологічна активність синтезованих сполук.

**Об’єкт дослідження:** нові похідні 3-гідроксі-1-(2<sup>1</sup>-метоксифеніл)-3-R-2,3,5,6,7,8-гексагідроімідазо[1,2-а]піридинію.

**Предмет дослідження:** синтез та противірусна дія похідних 3-гідроксі-1-(2<sup>1</sup>-метоксифеніл)-3-R-2,3,5,6,7,8-гексагідроімідазо[1,2-а]піридинію.

**Методи дослідження** – хімічний синтез, молекулярне стикування *in silico*, статистичні розрахунки.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Синтезовано нові похідні 3-гідроксі-1-(2<sup>1</sup>-метоксифеніл)-3-R-2,3,5,6,7,8-гексагідроімідазо[1,2-а]піридинію. Підтверджено їх будову методом <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопії та елементним аналізом. Змодельовано *in silico* противірусну активність синтезованих сполук щодо вірусу SARS-CoV-2.

**Практичне значення одержаних результатів.** Одержані результати свідчать про високу антивірусну активність синтезованих нових похідних 3-гідроксі-1-(2<sup>1</sup>-метоксифеніл)-3-R-2,3,5,6,7,8-гексагідроімідазо[1,2-а]піридинію 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 автора.** Особисто автором було здійснено пошук та огляд наукової літератури з теми кваліфікаційної роботи. Особисто автор брав участь у виконанні експериментальної частини роботи. Науковому керівникові належить ідея розробки похідних похідних 3-гідроксі-1-(2<sup>1</sup>-метоксифеніл)-3-R-2,3,5,6,7,8-гексагідроімідазо[1,2-а]піридинію та дослідження їх на противірусну активність. Спільно з керівником проаналізовано отримані результати дослідження, узгоджено структуру роботи, а також сформульовані висновки.

**Апробація результатів досліджень.** Результати досліджень апробовано на II міжнародній науково-практичній дистанційній конференції «сучасні аспекти створення лікарських засобів», присвяченої 80-річчю з дня народження професора В.В. Болотова (Харків, 1 лютого 2022 р.), а також на II міжнародній науково-практичній конференції «фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (Харків, 13 жовтня 2022 р.).

**Публікації.** За матеріалами кваліфікаційної роботи опубліковано 2 тез доповідей на міжнародних конференціях.

**Структура та об'єм кваліфікаційної роботи.** Кваліфікаційна робота складається із вступу, огляду літературних джерел, матеріалів і методів досліджень, експериментальної синтетичної та біологічної частин, що включає виклад отриманих результатів та їх обговорення, висновків і списку використаних джерел, до складу якого входить 73 найменувань.

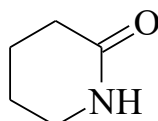
Кваліфікаційна робота налічує 42 сторінок друкованого тексту, проілюстрована однією таблицею та двома спектрами.

# РОЗДІЛ I. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 3,4,5,6- ТЕТРАГІДРОПІРИДИНУ

(огляд літератури)

## 1.1 Одержання 3,4,5,6-тетрагідропіридину

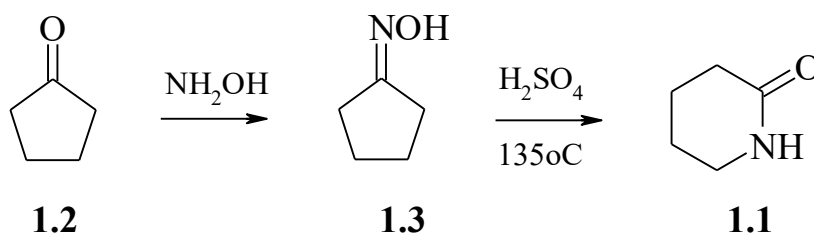
Однією з базових структур для великої кількості різноманітних похідних 3,4,5,6-тетрагідропіридину є піперидион-2 (**1.1**).



**1.1**

В основі класичного методу одержання піперидиону-2 (**1.1**) лежить перегрупування Бекмана оксиму циклопентанону (**1.3**) в середовищі концентрованої сульфатної кислоти за температури 135 °С [1,2] за схемою 1.

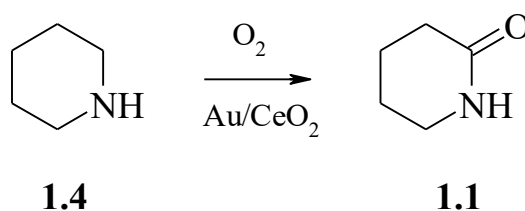
Схема 1



В 2006-му році був запропонований метод одержання піперидиону-2 (**1.1**) за допомогою реакції Шмідта шляхом взаємодії циклопентанону з натрій азидом в присутності сульфатної кислоти та силікагелю при температурі 60 °С [3]. Дуже несподіваним методом одержання піперидиону-2 (**1.1**) виявилась модифікація перегрупування Бекмана нагріванням оксиму циклопентанону (**1.3**) без розчинника або кислоти протягом 6 годин за температури 120 °С [4]. В роботі [5] було запропоновано для проведення перегрупування Бекмана застосування метансульфонової кислоти в присутності оксиду алюмінію. Вихід реакції при цьому досягав 90%.

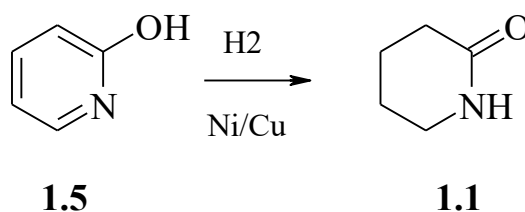
Одним з найперспективніших методів одержання піперидиону-2 (**1.1**), на наш погляд, є пряме окиснення піперидину (**1.4**) киснем в присутності комбінованого каталізатору Au/CeO<sub>2</sub>. За 2.5 години при температурі 160 °С та за нормальним тиском вдалося одержати цільовий продукт з виходом 83% [6]. Окиснення проводили в середовищі висококиплячого розчинника – диметилового етеру діетиленгліколю за схемою 2.

Схема 2



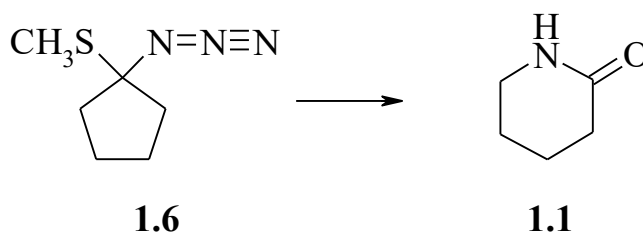
Одним з найстаріших методів одержання піперидиону-2 (**1.1**) є пряме гідрювання 2-гідроксипіридину (**1.5**) воднем в присутності різних каталізаторів за схемою 3. Застосування мідно-нікелевого каталізатору було описано в роботі [7], а паладієвого – в роботі [8].

Схема 3



Витримуванням азиду (**1.6**) в хлороформному розчині трифлуорооцтової кислоти 2 години при температурі 25 °С був одержаний [9] піперидион-2 (**1.1**) з виходом 88% за схемою 4.

Схема 4

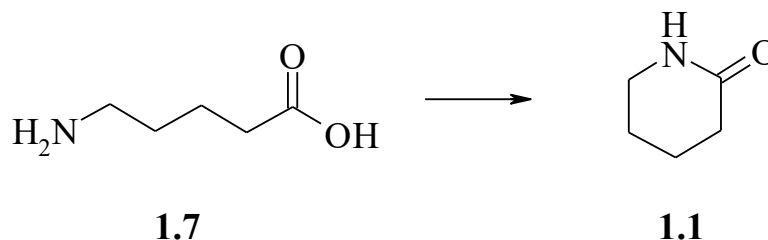


Кип'ятінням 5-аміновалеріанової кислоти (**1.7**) в толуені [10] в присутності каталітичних кількостей силікагелю був одержаний цільовий



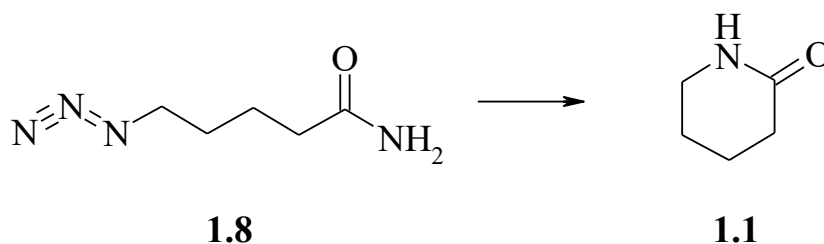
продукт **(1.1)** з виходом 99% за схемою 5. Слід відмітити, що ці реакція є класичним методом одержання циклічних лактамів нагріванням відповідних амінокислот.

Схема 5



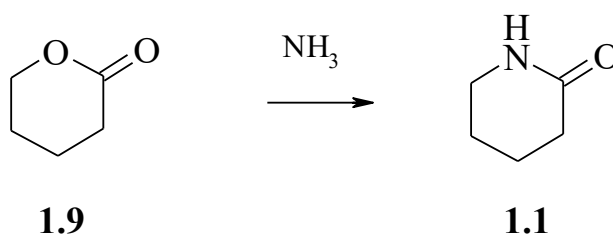
Взаємодією амідозиду **(1.8)** з трифенілфосфіном в тетрагідрофурані [11] за схемою 6 при кімнатній температурі був одержаний піперидион-2 **(1.1)** з виходом 91%.

Схема 6



Нагріванням валеролактаму **(1.9)** з амоніаком при температурі 230-320 °С був одержаний піперидион-2 **(1.1)** за схемою 7 [12-14].

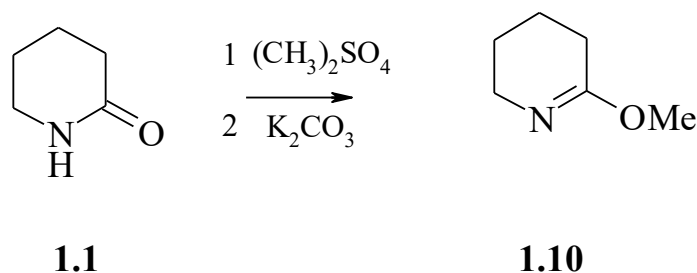
Схема 7



Алкілуванням піперидиону-2 **(1.1)** диметилсульфатом в сухому бензені з подальшою обробкою проміжної метилметасульфатної солі прожареним поташем був синтезований 6-метокси-2,3,4,5-тетрагідропіридин **(1.10)** [15] за схемою 8 з виходом 88%. Описані [16-19] різні умови проведення цієї реакції алкілування. Було вивчено застосування різних розчинників, температурних умов, каталізаторів, термінів проведення реакції

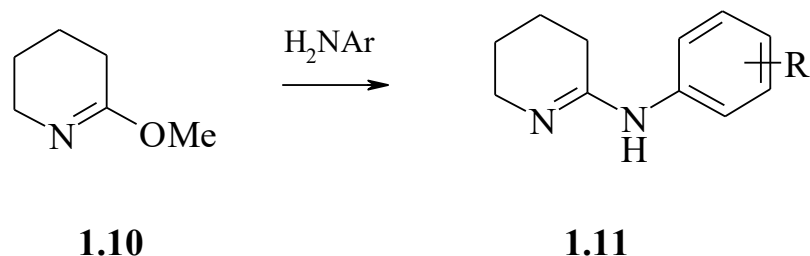
та тиску. В роботі [20] в якості алкілюючого реагенту був використаний ефірат трохфтористого бору. Реакцію проводили при кімнатній температурі в середовищі сухого діхлорметану. При цьому загальний вихід реакції досяг 92%.

Схема 8



Нагріванням протягом трьох годин еквімолярних кількостей 6-метокси-2,3,4,5-тетрагідропіридину (**1.10**) з відповідним заміщеним ароматичним аміном за температури 140-150 °С було одержано [21] низку 2-ариламіно-3,4,5,6-тетрагідропіридинів (**1.11**) за схемою 9.

Схема 9



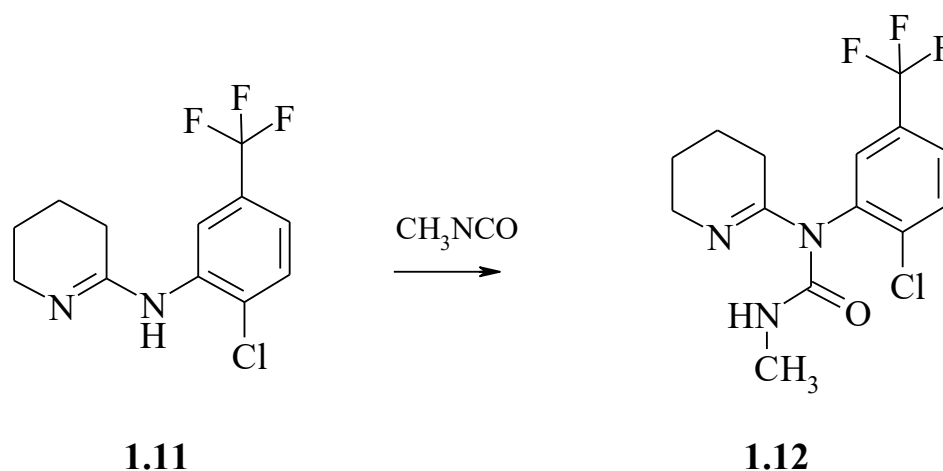
де R= H, 2-Cl, 4-Cl, 4-Br, 3Cl-4-CH<sub>3</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>, 2,4Cl<sub>2</sub>, 3,4Cl<sub>2</sub>, 2Cl-5-CF<sub>3</sub>.

## 1.2. Хімічні властивості 3,4,5,6-тетрагідропіридину та напрямки синтезу похідних на його основі

З метою одержання сполук з потенційною гербіцидною дією на основі 2-ариламіно-3,4,5,6-тетрагідропіридинів (**1.11**) синтезовані [21] відповідні заміщенні сечовини типу (**1.12**) відповідно до схеми 10. Реакції проводили в середовищі сухого бензену між вихідними амідинами (**1.11**) та метилізоціанатом за температури в межах 25-60 °С протягом 9 годин. Вихід одержаної 1-(2-хлоро-5-трифлуорометилфеніл)-3-метил-1-(3,4,5,6-

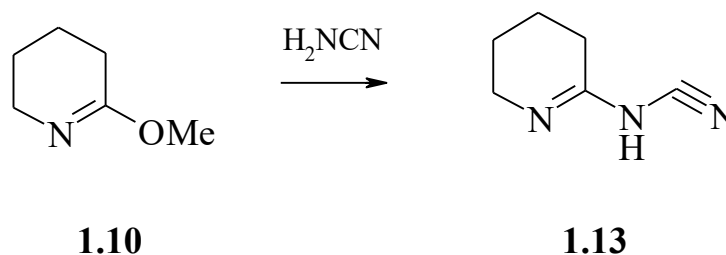
тетрагідропіридин-2-іл)-сечовини (**1.12**) склав 83.6% незважаючи на наявність замісника в *орто*-положенні від центру електорофільного приєднання.

Схема 10



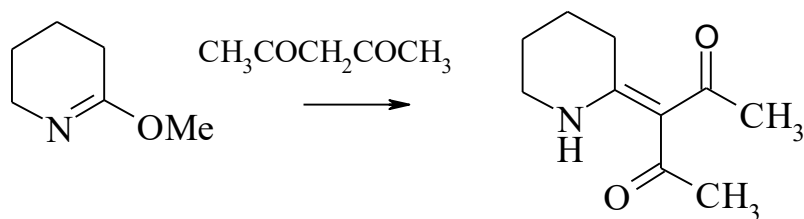
N-(Піперидин-2-іліден)ціанамід (**1.13**) був одержаний [22] при перемішуванні еквівалентних кількостей вихідних реагентів в метанолі при кімнатній температурі протягом 8 днів за схемою 11. Вихід реакції при цьому досяг 100%.

Схема 11



Нагріванням 6-метокси-2,3,4,5-тетрагідропіридину (**1.10**) з ацетилацетонном протягом 24 годин за температури 100 °С та в присутності *біс*(ацетонілацетонату)нікелю(II) був одержаний [23] продукт (**1.14**) за схемою 12.

Схема 12

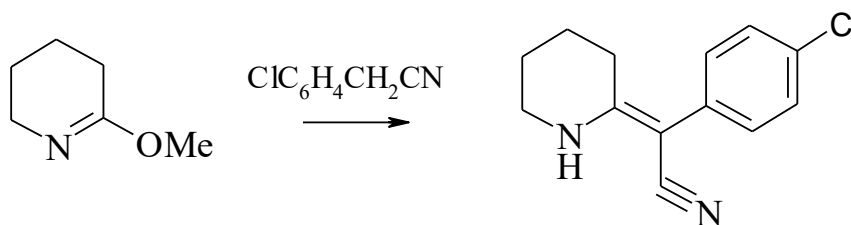


1.10

1.14

Конденсацією *para*-хлорфенілацетонітрилу з 6-метокси-2,3,4,5-тетрагідропіридином (1.10) з виходом 82.9% був одержаний [24] (4-хлорофеніл)-піперидин-2-іліденацетонітрил (1.15) за схемою 13.

Схема 13

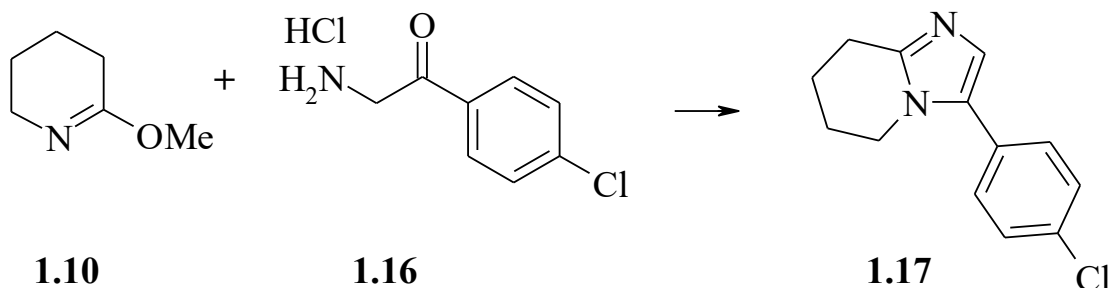


1.10

1.15

3-(4<sup>1</sup>-Хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-а]піридин (1.15) був одержаний [25] при конденсації 6-метокси-2,3,4,5-тетрагідропіридину (1.10) з гідрохлоридом  $\alpha$ -аміно-4-хлороацетофенону (1.16) та подальшої циклізації відповідного напівпродукту при дії мікрохвильового опромінення в абсолютному етанолі згідно схеми 14.

Схема 14

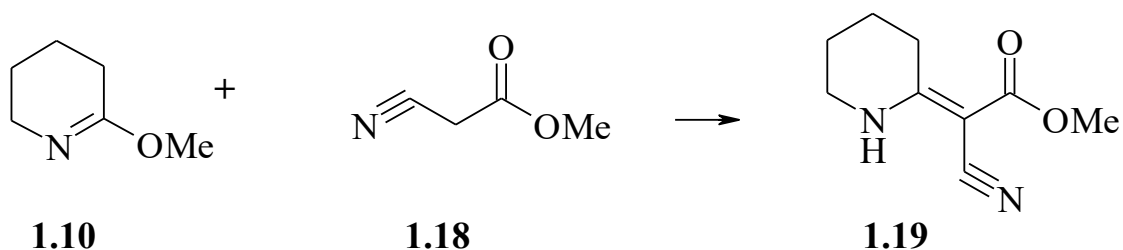


1.10

1.16

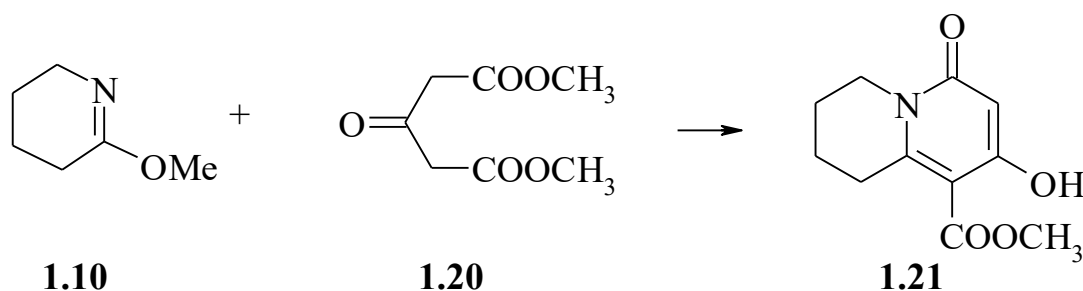
1.17

При витримуванні 9.72 ммоль 6-метокси-2,3,4,5-тетрагідропіридину (1.10) та 10.1 ммоль метилового естеру ціанооцтової кислоти в 40 мл сухого тетрагідрофурану 12 годин при 70 °С був синтезований [26] з виходом 80% метиловий естер ціано-2-піперидиніліденетанової кислоти згідно схеми 15.



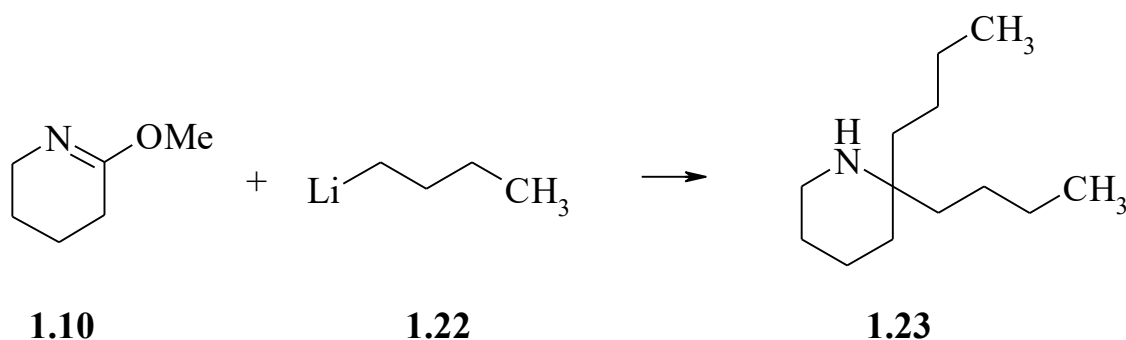
Біциклічний метил-8-гідрокси-6-оксо-2,3,4,6-тетрагідро-1*H*-хінолізін-9-карбоксилат (**1.21**) був одержаний [27] з виходом 52% при кімнатній температурі взаємодією 1.86 ммоль 6-метокси-2,3,4,5-тетрагідропіридину (**1.10**) з 46.6 ммоль диметилового естеру 1,3-ацетондикарбонової кислоти (**1.20**) в присутності триетиламіну за 24 години згідно схеми 16.

Схема 16



Перемішуванням 6-метокси-2,3,4,5-тетрагідропіридину (**1.10**) з надлишком бутиллітію (**1.22**) в сухому бензені та в атмосфері аргону при 0 °С протягом 72-х годин був синтезований [28] 2,2-дибутилпіперидин (**1.23**) з виходом 65% відповідно до схеми 17.

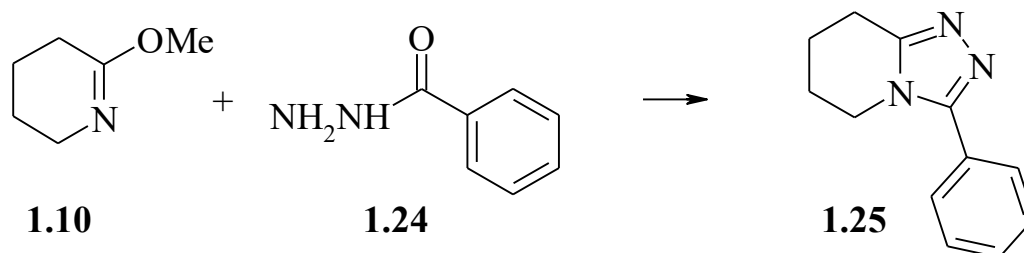
Схема 17



З метою одержання органічних напівпровідників був напрацьований [29] 3-феніл-5,6,7,8-тетрагідро-4*H*-1,2,4-триазоло[4,3-*a*]піридин (внутрішня аббревіатура - НртзпурН) (**1.25**) шляхом кип'ятіння 6-метокси-2,3,4,5-тетрагідропіридину (**1.10**) з гідразидом бензойної кислоти (**1.25**) в сухому

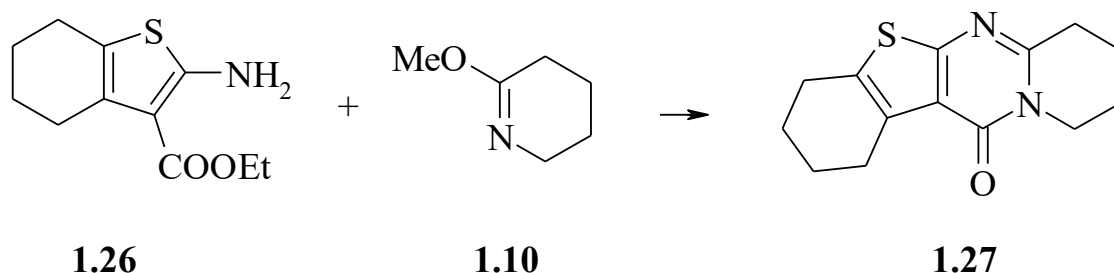
ксилені протягом 3-х годин в атмосфері азоту з виходом 77% за схемою 18. Очищення кінцевого продукту проводили за допомогою етилацетату.

Схема 18



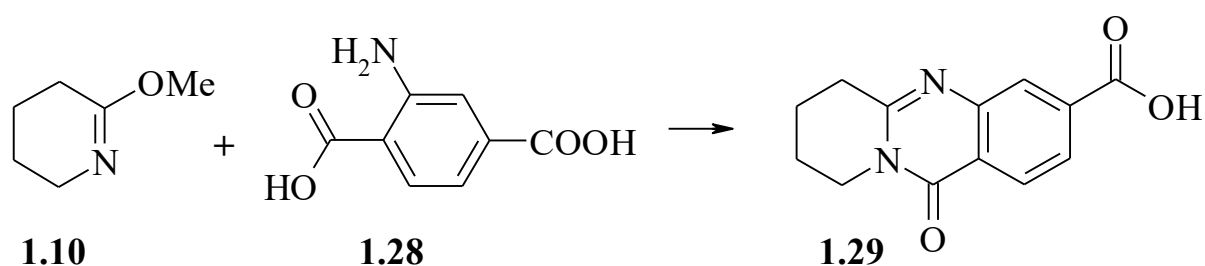
Тетрациклічний 1,2,3,4,6,7,8,9-октагідро-11-тіа-5а,10-діазабензо[*b*]флуорен-5-он (**1.27**) був одержаний [30] при нагріванні 6-метокси-2,3,4,5-тетрагідропіридину (**1.10**) з етиловим естером 2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[*b*]тіофен-3-карбонової кислоти (**1.26**) в хлорбензені з поліфосфатною кислотою при температурі 140-150 °С за схемою 19. Вихід продукту реакції **1.27** – 85%.

Схема 19



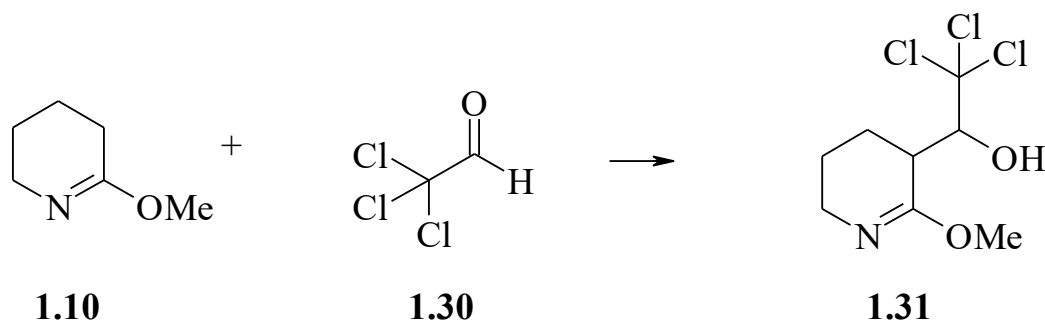
Тригодиннім нагріванням 6-метокси-2,3,4,5-тетрагідропіридину (**1.10**) з 2-амінотерефталевою кислотою (**1.28**) в розчині *N,N*-диметилформаміду при температурі 80-90 °С з виходом 82% була одержана [31] 11-оксо-6,8,9,11-тетрагідро-7*H*-піrido[2,1-*b*]хіназолін-3-карбонова кислота (**1.29**) за схемою 20.

Схема 20



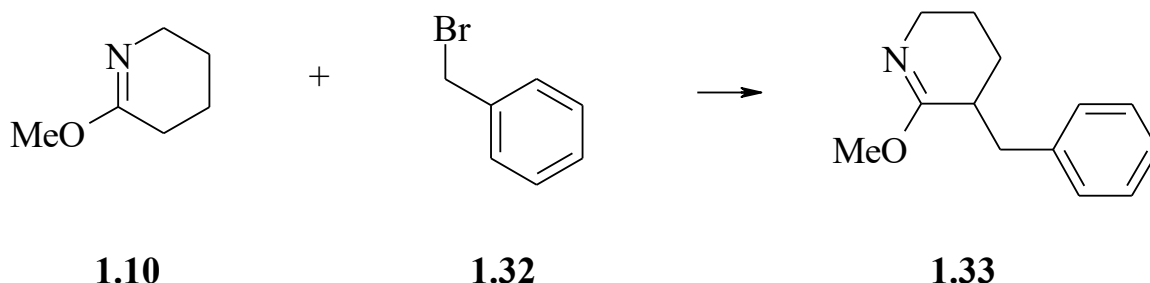
В роботі [32] було показано, що взаємодія 6-метокси-2,3,4,5-тетрагідропіридину (**1.10**) з трихлороцтовим альдегідом (**1.30**) в діетиловому етері при 0-20 °С приводить до одержання 2,2,2-трихлоро-1-(2-метокси-3,4,5,6-тетрагідропіридин-3-їл)етанолу (**1.31**) з виходом 89% за схемою 21.

Схема 21



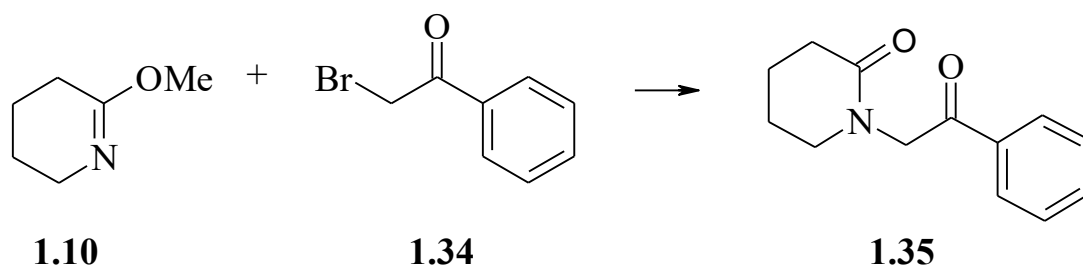
Алкілуванням 6-метокси-2,3,4,5-тетрагідропіридину (**1.10**) бензилбромидом (**1.32**) в присутності *tert*-бутиллітію в суміші сухих тетрагідрофурану та гексану при -78 °С одержаний [33] з виходом 87% 5-бензил-6-метокси-2,3,4,5-тетрагідропіридин (**1.33**) за схемою 22.

Схема 22



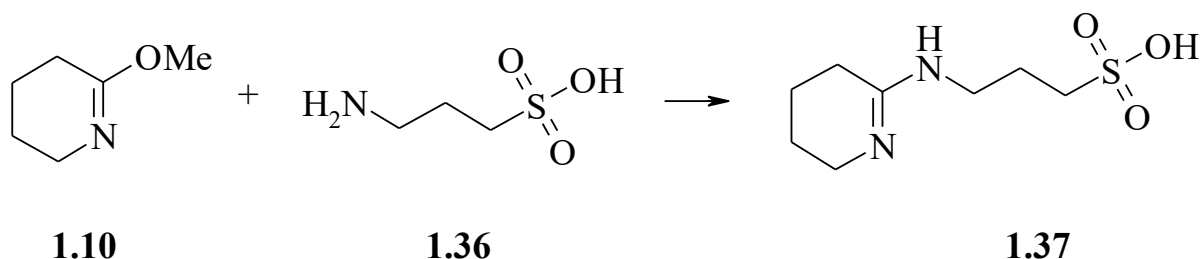
Слід зазначити, що алкілування 6-метокси-2,3,4,5-тетрагідропіридину (**1.10**) фенацилбромидом (**1.34**) в *N,N*-диметилформаміді при 60 °С приводить [34] до утворення 1-(2-оксо-2-фенілетил)-піперидин-2-ону (**1.35**) з виходом майже 93%. Тобто, за цих умов алкілування іде по циклічному атому нітрогену на відміну від попереднього випадку за схемою 23.

Схема 23



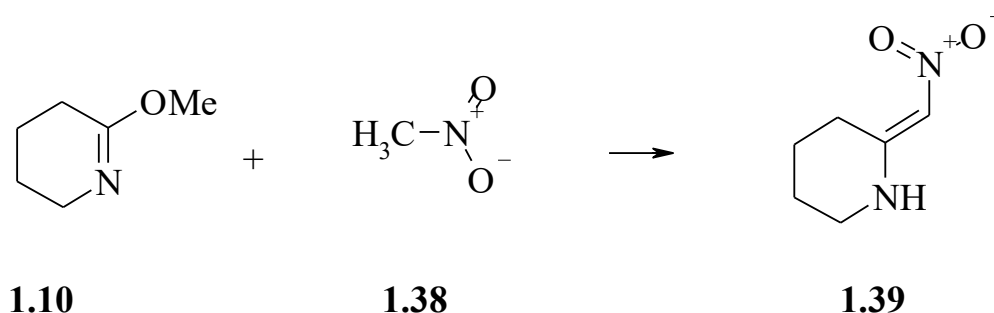
Нагріванням 6-метокси-2,3,4,5-тетрагідропіридину (**1.10**) з аміносульфою (**1.36**) в диметилсульфоксиді при 110 °С була одержана [35] 3-(3,4,5,6-тетрагідропіридин-2-іламіно)-пропан-1-сульфою (**1.37**) з виходом 95% за схемою 24.

Схема 24



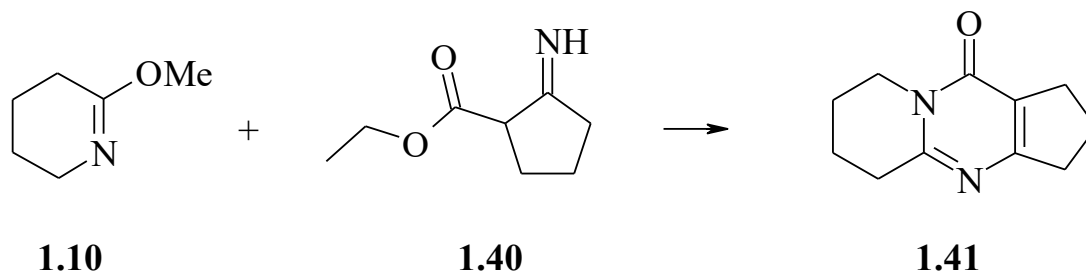
Кип'ятінням 6-метокси-2,3,4,5-тетрагідропіридину (**1.10**) в нітрометані (**1.38**) протягом 18 годин був напрацьований [36] з виходом 57% 2-нітрометиленпіперидин (**1.39**) за схемою 25.

Схема 25



При перемішуванні 2-етоксикарбоніл-1-іміно-циклопентану (**1.39**) з 6-метокси-2,3,4,5-тетрагідропіридином (**1.10**) протягом години при температурі 120 °С в середовищі поліфосфатної кислоти з невеликим виходом (10%) був синтезований [37] 2,3-триметилен-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4*H*-піrido[1,2-*a*]піримідин (**1.41**) за схемою 26.





### 1.3 Біологічна активність похідних піридину

На сьогодні похідні піридину та оксиди нітрогену піридину широко використовуються в різних галузях народного господарства: у сільському господарстві – як регулятори росту рослин (PPP), гербіциди, фунгіциди; у фармацевтиці – як лікарські засоби (проти ВІЛ-інфекції, антисептики, безпечні, антигістамінні, протизапальні, протитуберкульозні, протималарійні, протипухлинні засоби, тощо). У косметичній промисловості – для стерилізації та препаратів проти лупи, а у полімерній промисловості – для виробництва еластомерів, полімерних плівок, іонного обміну смоли та ін. В українському сільському господарстві за останні два десятиліття ефективні вітчизняні PPP на основі метилпохідних піридину N-оксиду, синтезованих в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України (івін, потейтин, капанін, зеастимулін, агростимулін, бетастимулін, триман-1 та ін.) [67–69] знайшли широке застосування в сільському господарстві України. Спектр застосування PPP розширюється, оскільки вони зарекомендували себе в нових технологіях виробництва екологічно чистої сільськогосподарської продукції. Для N-оксидів піридину, як окремої сполуки, біологічний механізм дії на організми недостатньо висвітлений у науковій літературі. Показано, що N-оксиди піридину не мають стимулюючого ефекту росту. Проте введення метильної групи в 5-ту позицію N-оксиду піридинового кільця приводить до його ростостимулюючої або фунгіцидної активності залежно від дози та умов застосування. Введення метильної групи в

положення 2 або 2,6 приводить до появи значних регуляторних властивостей, що мають відношення до рослинних організмів. Заміщення метильних груп амінами знижує ростостимулюючу активність речовини, але посилює її фунгіцидні та антибактеріальні властивості [69–71]. Регулятори росту рослин на основі N-оксид-2-метилпіридину (триман-1) і N-оксид-2,6-диметилпіридину (івін) та їх комплекси з донорами протонів (органічними кислотами) є фізіологічно активними сполуками. Рістстимулююча активність цих речовин зумовлена фізико-хімічними властивостями (полярність молекули, нуклеофільність N-оксиду кисню, наявність у молекулі гетероатомів ароматичної *p*-системи, висока рухливість *a*-водневих зв'язків, відносно легка генерація електронів, -донорська пара).

На прикладі N-оксид-2,6-диметилпіридину розкрито основні аспекти механізму дії рослин, включаючи активацію синтезу РНК і білка, транскрипцію клітинного геному, зміни складу ліпідної мембрани, підвищення проникності мембран, інтенсифікацію процесу транспорту та надходження внутрішньоклітинних поживних речовин тощо. Слід зазначити, що показники гострої токсичності N-оксид-2-метилпіридину та N-оксид-2,6-диметилпіридину та їх комплексів з органічними кислотами або солями металів, що зареєстровані в Україні, досліджено на експериментальних тваринах. Встановлено, що вони є помірно або слабо токсичними речовинами, характеризуються слабкою кумулятивною дією, відсутністю сенсibiliзації та всмоктування шкірою, а також видовою чутливістю. Більшість із них мають плейотропну дію на організм, переважно гепатотоксичну дію та пригнічення функцій центральної нервової системи. Для деяких з них була продемонстрована мембраноспримувальна активність, яка була більшою при низьких дозах, ніж при високих дозах. За умов тривалої дії на організм щурів виявлено інтенсифікацію процесів синтезу білка, ефект якої не залежав від дози та тривалості дії та був найбільш вираженим під дією метилпохідних N-оксиду піридину у низьких дозах. Репараційна активність N-оксид-2-метилпіридину та N-оксид-2,6-

диметилпіридину істотно модифікується внаслідок утворення їх комплексу з різними органічними кислотами та солями. Комплекси з органічними кислотами легше і вибірково проникають через плазматичну мембрану рослинних клітин, а комплекси з солями металів є мікроелементами як додаткове джерело поживних речовин після розкладання в рослинах. На сьогодні в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України синтезовано нові комплекси N-оксид-2-метилпіридину та N-оксид-2,6-диметилпіридину з органічними кислотами. Аналіз залежності гострої токсичності метилпохідних піридин-N-оксиду від будови та фізико-хімічних властивостей дозволяє селективно синтезувати та прогнозувати токсичність складних PPP.

В останні десятиліття хімія похідних піридину стала однією з найбільших дисциплін у хімії гетероциклічних сполук. Гетероциклічна піридинова система є основою багатьох лікарських засобів із широким спектром фармакологічної дії, тому ця система наразі є об'єктом пильної уваги дослідників у пошуках біологічно активних речовин. Добре відомі препарати на основі ніацину та ізонікотинової кислоти. Різноманітність N-заміщених піридинів добре вивчена. Особливе місце займають 2(4)-меркаптозаміщені піридини, які вивчені значно менше. Зважаючи на це, а також надзвичайну біологічну активність сполук, що містять фрагмент «піридинове ядро – атом сульфуру», дослідження цього ряду сполук виглядає перспективним і актуальним завданням. Тому метою даної роботи був аналіз піридин-2(4)-ілтіонів (піридин-2(4)-ілтіонів, 2(4)-тіопіридину). 2-Тіопіридин-N-оксид та його солі натрію, феруму, мангану та цинку використовуються як активні протимікробні засоби та фунгіциди. 1-Гідрокси-2(1H)-піридинтіон цинку (2-піридинтіол 1-оксид) входить до складу препарату «Піритіон-цинк», який використовується для лікування псоріазу, себореюного дерматиту, лупи, екземи, дерматиту, нейродерміту, запалення та посилене лущення шкіри. Препарат має антибактеріальну, бактеріостатичну, протигрибкову та фунгістатичну дію. Спектр дії включає багато

грампозитивних і грамнегативних бактерій (стрептококи, стафілококи, синьогнійну та кишкову палички, протей, грибки та інші патогенні мікроорганізми). Інтерес представляють похідні 6-метил-3,4-діоксо-1*H*-фуоро[3,4-з]піридину, в якому виявлені речовини, що володіють рістрегулюючою, болезаспокійливою та іншими видами біологічної активності, а також 1 - ариліден-3-оксо-4-тіоксофуоро[3,4-з]піридин.

У роботі [72] використано метилпохідні N-оксидів піридину, їх комплекси з органічними кислотами, що синтезовані в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України і рекомендовані як РРР.

**Токсичність** піридину та деяких його метилових похідних вивчали для порівняння токсичності метилових похідних N-оксидів піридину та характеристики гострих токсичних ефектів на основі їх структур. Значення гострої токсичності метилових похідних піридину та N-оксидів піридину та їх комплексів з органічними кислотами для щурів базуються на даних літератури [69, 70, 73] або визначаються окремими особами на основі загальних умов.

**Токсикологічні методи** (Рекомендації ОЕСР щодо тестування хімічних речовин). При роботі з тваринами дотримуватись принципів біоетики та вимог гуманного ставлення до тварин (Європейська конвенція про захист хребетних тварин для дослідницьких та інших наукових цілей, Страсбург, 18 березня 1986 р.). Фізико-хімічні показники -  $M_m$ ,  $T_{пл}$ ,  $T_{кiр}$ ,  $\log P_{o/w}$  наведені за літературними даними. Для деяких речовин  $T_{пл}$ ,  $T_{кiр}$  і константа  $\log P_{o/w}$  розраховуються за допомогою програми EPIWEB 4.1. (Estimation Program Interface (EPI) Suite™). Для виявлення залежності гострої токсичності від величини заряду розраховано заряд на атомі азоту піридину, N-оксиду піридину та деяких його метилових похідних і комплексів з мурашиною кислотою. Для цього було оптимізовано структуру за допомогою пакета GAUSSION-09 в наближенні DFT (B3LYP/6-31+G\*). Щоб перевірити, чи є отримані структури справжніми локальними енергетичними мінімумами, частоти коливань були розраховані аналітичними методами. Для всіх

структур гіпотетичних коливань немає. Значення заряду були розраховані за допомогою методу природної орбіталі зв'язку (NBO) [70,73].

#### 1.4 Постановка задачі

Аналіз наукової літератури щодо синтезу та дослідження біологічної активності похідних 3,4,5,6-тетрагідропіридину свідчить, що актуальним напрямком пошуку фізіологічно активних речовин серед похідних піридину є модифікація замісників з'єднаних із ароматичною системою гетероциклу. Оскільки похідні піридину виявляють широкий спектр фармакологічної активності, то спрямований синтез нових похідних похідні 3-гідроксі-1-(2<sup>1</sup>-метоксифеніл)-3-R-2,3,5,6,7,8-гексагідроімідазо[1,2-а] піридинію має не лише теоретичний, а й практичний інтерес.

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

- синтезувати нові похідні 3-гідроксі-1-(2<sup>1</sup>-метоксифеніл)-3-R-2,3,5,6,7,8-гексагідроімідазо[1,2-а] піридинію;
- ідентифікувати одержані сполуки спектральними та фізико-хімічними методами;

провести молекулярний докінг синтезованих похідних 3-гідроксі-1-(2<sup>1</sup>-метоксифеніл)-3-R-2,3,5,6,7,8-гексагідроімідазо[1,2-а]піридинію на мішенях вірусу SARS-CoV-2: 3Clpro, Plpro, Nsp12 та Nsp13;

- зробити висновки, щодо подальших досліджень синтезованих сполук.

## РОЗДІЛ II МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

### 2.1. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліджувані сполуки, які є похідними 3,4,5,6-тетрагідропіридину, синтезовано на кафедрі хімії та фармації Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя.

Молекулярний докінг на мішенях *3CLpro*, *PLpro*, *NSP12* та *NSP13* вірусу SARS-CoV-2 здійснено dr. Candida Manelfi (Computational Chemist - R&D Platforms & Services).у рамках Міжнародного проекту E4C (Exscalate 4CoV).

Для синтезу нових похідних 3,4,5,6-тетрагідропіридину та дослідження їх властивостей нами використано наступні реактиви:

1.  $\alpha$ -Бром-2,4-диметилацетофенон – ХЧ;
2.  $\alpha$ -Бром-4-етилацетофенон – ХЧ;
3.  $\alpha$ -Бром-4-етоксіяцетофенон – ХЧ;
4.  $\alpha$ -Бром-4-метоксіяцетофенон – ХЧ;
5.  $\alpha$ -Бром-4-флуороацетофенон – ХЧ;
6.  $\alpha$ ,4-Дибромацетофенон – ХЧ;
7.  $\alpha$ -Бром-4-дифлуорометоксіяцетофенон – ХЧ;
8. Вода дистильована (H<sub>2</sub>O) – за ГОСТ 6709-72;
9. 2-Бromo-1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-їл)етанон – ХЧ;
10. 2-Бromo-1-тіофен-2-їл-етанон – ХЧ;
11. 2-Метоксипіридин – за ТУ
12. Етилацетат – за ТУ
13. Ізопропанол – ХЧ;
14. Калій гідроксид – ХЧ;
15. Натрій гідроксид – ХЧ;
16. Фенацилбромід – ХЧ;
17. 6-Метокси-2,3,4,5-тетрагідропіридин – за ТУ

## 2.2. Хімічний аналіз

Спектри ПМР одержано на Varian Gemini 400 MHz (Germany) у ДМСО-*d*<sub>6</sub>. Як внутрішній стандарт використано тетраметилсилан (ТМС). Хімічні зсуви реєструвалися з використанням шкали δ.

Для роботи зі спектрами ПМР використовували комп'ютерну програму – ADVASP analyzer.

Температури плавлення синтезованих сполук визначено на приладі Electrothermal IA 9200.

Структури, назви сполук та розрахунок елементного аналізу нових похідних 3,4,5,6-тетрагідропіридину визначено ChemAxon Marvin Sketch

## 2.3. Дослідження протівірусної активності

Для синтезованих сполук методом молекулярного докінгу була спрогнозована їх протівірусна дію по відношенню до вірусу SARS-CoV-2 на чотирьох мішенях в рамках міжнародної програми E4C (Exscalate4CoV). Комп'ютерний докінг на мішені 3CLpro, PLpro, NSP12 та NSP13 вірусу SARS-CoV-2 був проведений dr. Candida Manelfi (Computational Chemist - R&D Platforms & Services).

**3CLpro** – це 3-хімотрипсин-подібна цистеїнова протеаза, яка контролює реплікацію коронавірусу і є важливим для його життєвого циклу. Має суттєву роль в переробці поліпротеїнів, які транслюються з вірусної РНК.

**PLpro** – це папаїноподібна протеаза. Вона має важливе значення для реплікації коронавірусу. Функції PLpro: скоординована обробка вірусного поліпротеїну та позбавлення убиквітину від білків клітини-господаря.

**NSP12** – це репліказний поліпротеїн. Цей багатфункціональний білок містить активність, необхідну для транскрипції негативно-ланцюгової РНК, лідерної РНК, субгеномних мРНК та потомства віріон-РНК, а також протеїнази, що відповідають за розщеплення поліпротеїну до функціональних продуктів.

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

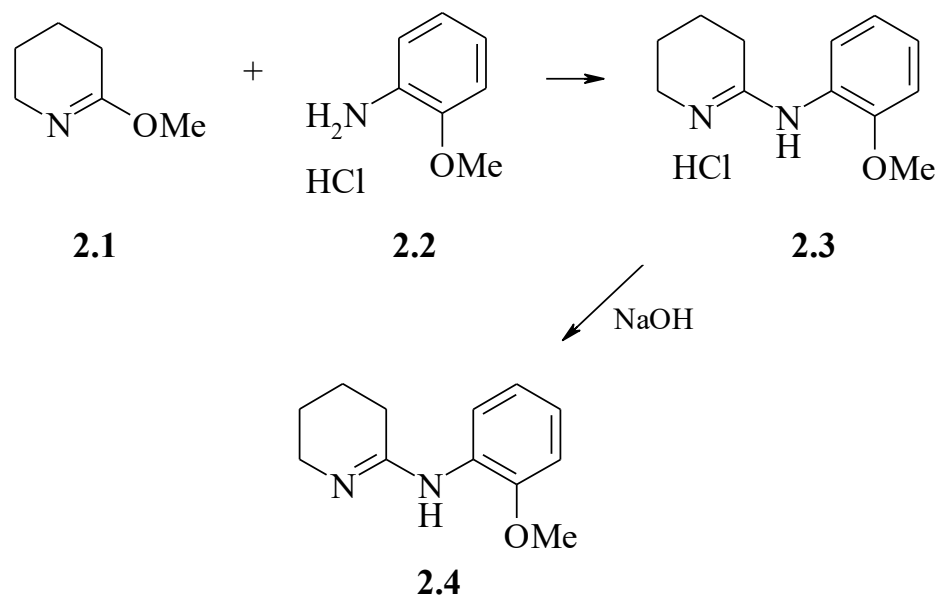


**РОЗДІЛ III. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 3-ГІДРОКСІ-1-(2<sup>1</sup>-МЕТОКСИФЕНІЛ)-3-R-2,3,5,6,7,8-ГЕКСАГІДРОІМІДАЗО[1,2-a] ПІРИДИНІЮ**

**3.1. Синтез похідних 3-гідроксі-1-(2<sup>1</sup>-метоксифеніл)-3-R-2,3,5,6,7,8-гексагідроімідазо[1,2-a] піридинію**

З метою одержання біологічно активних сполук нами було одержано ряд бромідів 3-арил-3-гідроксі-1-(2<sup>1</sup>-метоксифеніл)-2,3,5,6,7,8-гексагідро-імідазо[1,2-a]піридинію **4 a-f**, **7** та доведено їхню будову. Базовий вихідний білдинг-блок (2-метоксифеніл)-(3,4,5,6-тетрагідропіридин-2-іл)амін (**2.4**) був одержаний при конденсації 6-метокси-2,3,4,5-тетрагідропіридину (**2.1**) з гідрохлоридом 2-метоксіаніліну (**2.2**) без розчинника при кімнатній температурі. При подальшій дії на водний розчин проміжної солі (**2.3**) у надлишку 10%-го лугу був напрацьований вихідний білдинг-блок (**2.4**) за схемою 2.1.

Схема 2.1

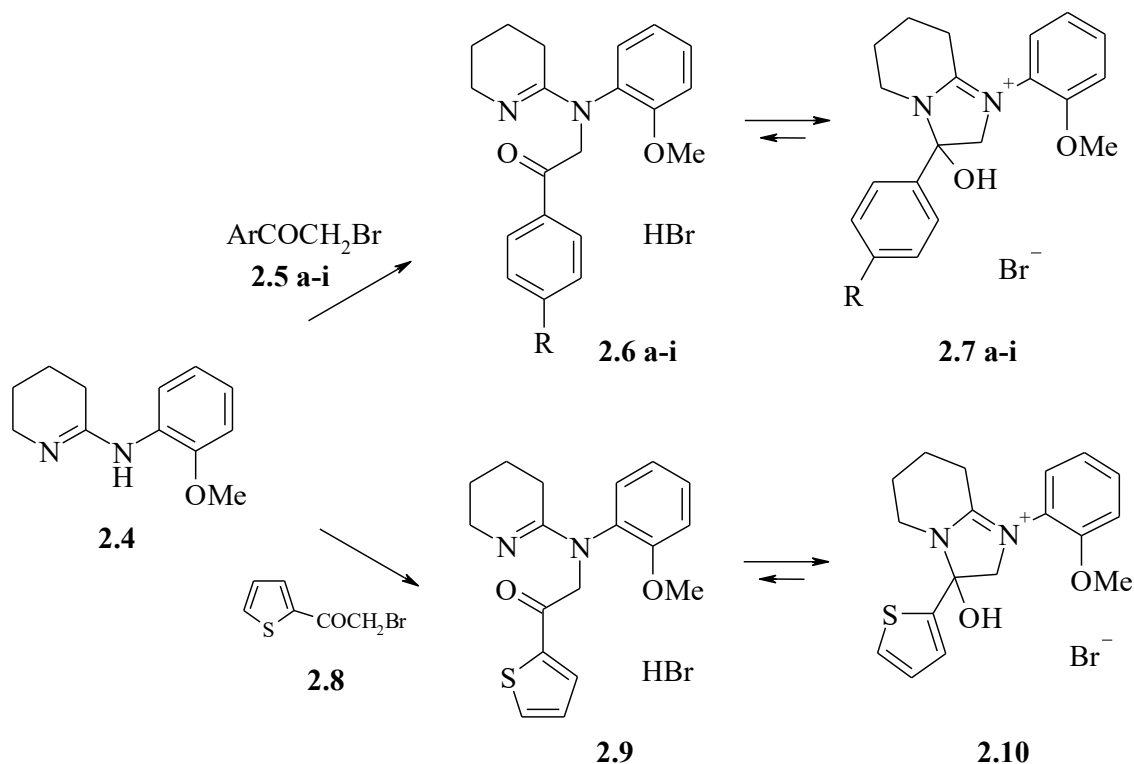


**Синтез (2-метоксифеніл)-(3,4,5,6-тетрагідропіридин-2-іл)аміну (2.4).** До 15.96 г (0.1 моль) гідрохлориду 2-метоксіаніліну (**2.2**) в стакані на 200 мл додавали 12.4 г (0.11 моль) 6-метокси-2,3,4,5-тетрагідропіридину (**2.1**) та розтирали реакційну суміш протягом 5 хвилин та оставляли при кімнатній температурі на 12 годин. Після чого реакційну суміш розтирали з 25 мл охолодженого пропанолу-2, відфільтровували та сушили. Одержаний

гідрохлорид (2-метоксифеніл)-(3,4,5,6-тетрагідропіридин-2-іл)аміну (**2.3**) без додаткового очищення розчиняли в 150 мл дистильованої води. При перемішуванні приливали 25 мл 10%-го розчину КОН. Перемішували до кристалізації маслоподібної речовини, що утворилась внаслідок реакції. Осад відфільтровували, ретельно промивали водою, сушили. Вихід 15.5 г (76%). Знайдено: N=13.5% C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O. Вирахувано: N=13.7%. <sup>1</sup>H-ПМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>), δ: 1.70 - 1.81 (м, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.51 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.98 (м, 2H, 3-CH<sub>2</sub>), 3.89 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.95 - 7.46 (м, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

Так, взаємодією (2-метоксифеніл)-(3,4,5,6-тетрагідропіридин-2-іл)-аміну (**2.4**) з еквімолярною кількістю відповідного заміщеного фенацилброміду (**2.5 a-f**) або з 2-бromo-1-тіофен-2-іл-етанону (**2.8**) в середовищі етилацетату синтезовані відповідні гідроброміди (**2.6 a-f**) та (**2.9**). На основі аналізу даних спектрів ПМР та ЯМР <sup>13</sup>C нами зроблено висновок що внаслідок кільчато-ланцюжної таутомерії в розчинах ці солі існують виключно в циклічній формі (**2.7 a-f**) та (**2.10**). Ці перетворення представлені на схемі 2.2.

Схема 2.2



де R= **a**) H, **b**) 2,4Me<sub>2</sub>, **c**) CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, **d**) OCH<sub>3</sub>, **e**) OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, **f**) F, **g**) Br, **h**) OCHF<sub>2</sub>,

i) 3,4-ОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>О-

Циклічна будова сполук **2.7 а-і** та **2.10** підтверджується даними ПМР-спектроскопії. Аналіз цих спектрів показав, що всі сполуки **2.7 а-і** та **2.10** існують в біциклічній таутомерій формі. Характерною особливістю цих спектрів є проявлення картини ССВ (спін-спінової взаємодії) в області 4.17 – 4.30 м.ч., що відповідає АВ-системі з  $s J_{AB} = 12.5-13.1$  Гц і які належать протонам метиленової групі фенацильних фрагментів молекул. Також в спектрах ЯМР <sup>13</sup>С відсутній сигнал карбонільного sp<sup>2</sup>-гібризованого атому карбону С=О в області 192 м.ч. Але присутній сигнал четвертинного атому карбону С-ОН в третьому положенні гетероциклічної системи при 92.4 м.ч. Тобто, процес алкілування (2-метоксифеніл)-(3,4,5,6-тетрагідропіридин-2-іл)-аміну (**2.4**) еквімолярною кількістю відповідними заміщеними фенацилбромідами не зупиняється утворенням солей **2.6 а-і** та **2.9 а** супроводжується подальшим нуклеофільним приєднанням NH-групи по С=О-групі з одержанням бромідів **2.7 а-і** та **2.10**.

**Синтез броміду 3-гідроксі-1-(2<sup>1</sup>-метоксифеніл)-3-феніл-2,3,5,6,7,8-гексагідроімідазо[1,2-а]піридинію (2.7а).** До розчину 2.04 г (0.01 моль) (2-метоксифеніл)-(3,4,5,6-тетрагідропіридин-2-іл)-аміну (**2.4**) в 75 мл етилацетату при перемішуванні додавали розчин 1.99 г (0.01 моль) фенацилброміду (**2.5 а**). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником 2 години. Після охолодження, цільовий продукт відфільтровували, промивали етилацетатом, сушили. Кристалізували з пропанолу-2. Вихід 69%, <sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 1.71 - 1.80 (м, 4Н, СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>), 2.55 (м, 2Н, 8-СН<sub>2</sub>), 2.89 та 3.37 (м+м, 2Н, 5-СН<sub>2</sub>), 3.91 (с, 3Н, ОСН<sub>3</sub>), 4.20 та 4.26 (d-d, 2Н, 2-СН<sub>2</sub>,  $J=12.5$  Hz), 7.03 - 7.65 (м, 9Н, С<sub>6</sub>Н<sub>5</sub>+С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>), 8.00 (с, 1Н, ОН). Вирахувано: % Br 19.8, N 6.94, С<sub>20</sub>Н<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>О<sub>2</sub>, Знайдено: % Br 19.7, N 6.89.

**Синтез броміду 3-(2<sup>1</sup>,4<sup>1</sup>-диметилфеніл)-3-гідроксі-1-(2<sup>1</sup>-метоксифеніл)-2,3,5,6,7,8-гексагідроімідазо[1,2-а]піридинію (2.7 б).** До розчину 2.04 г (0.01 моль) (2-метоксифеніл)-(3,4,5,6-тетрагідропіридин-2-іл)-

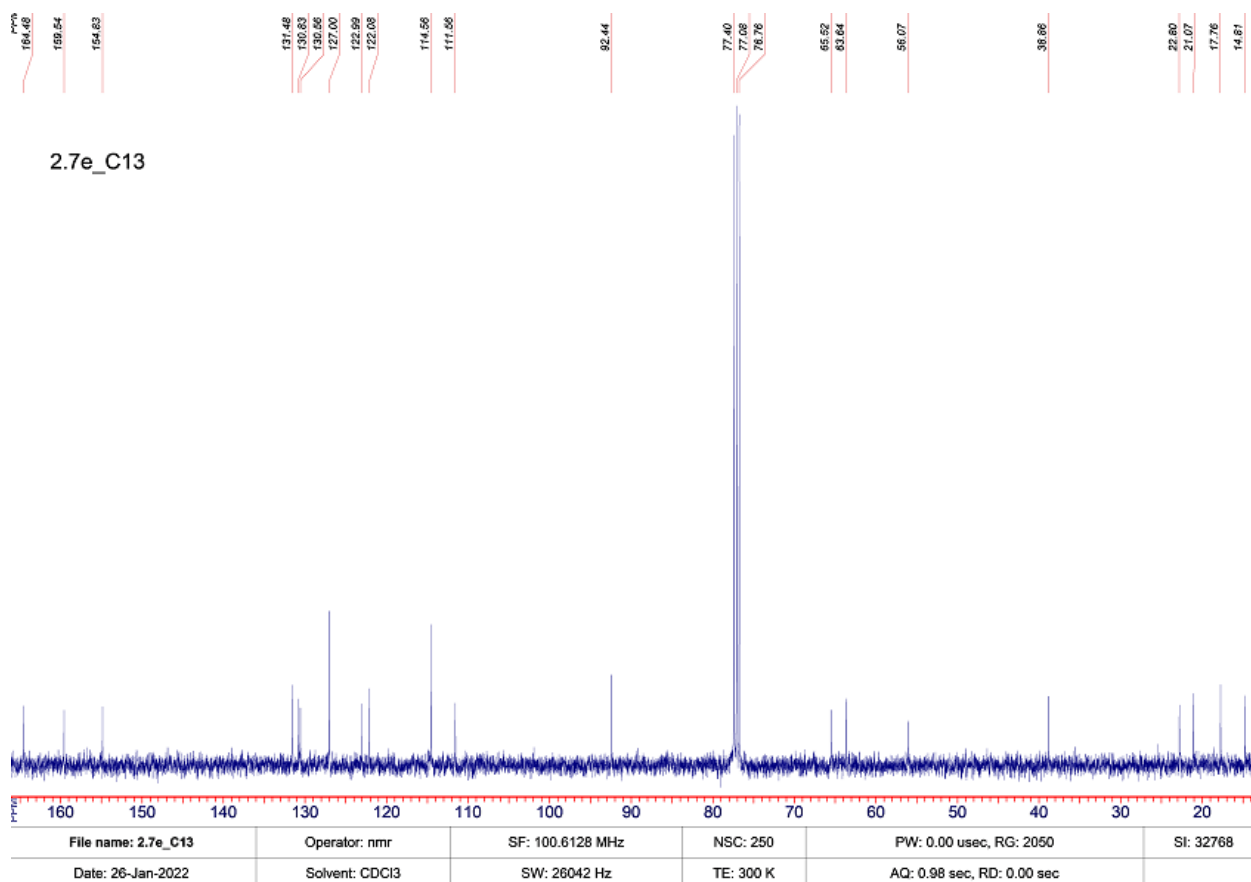
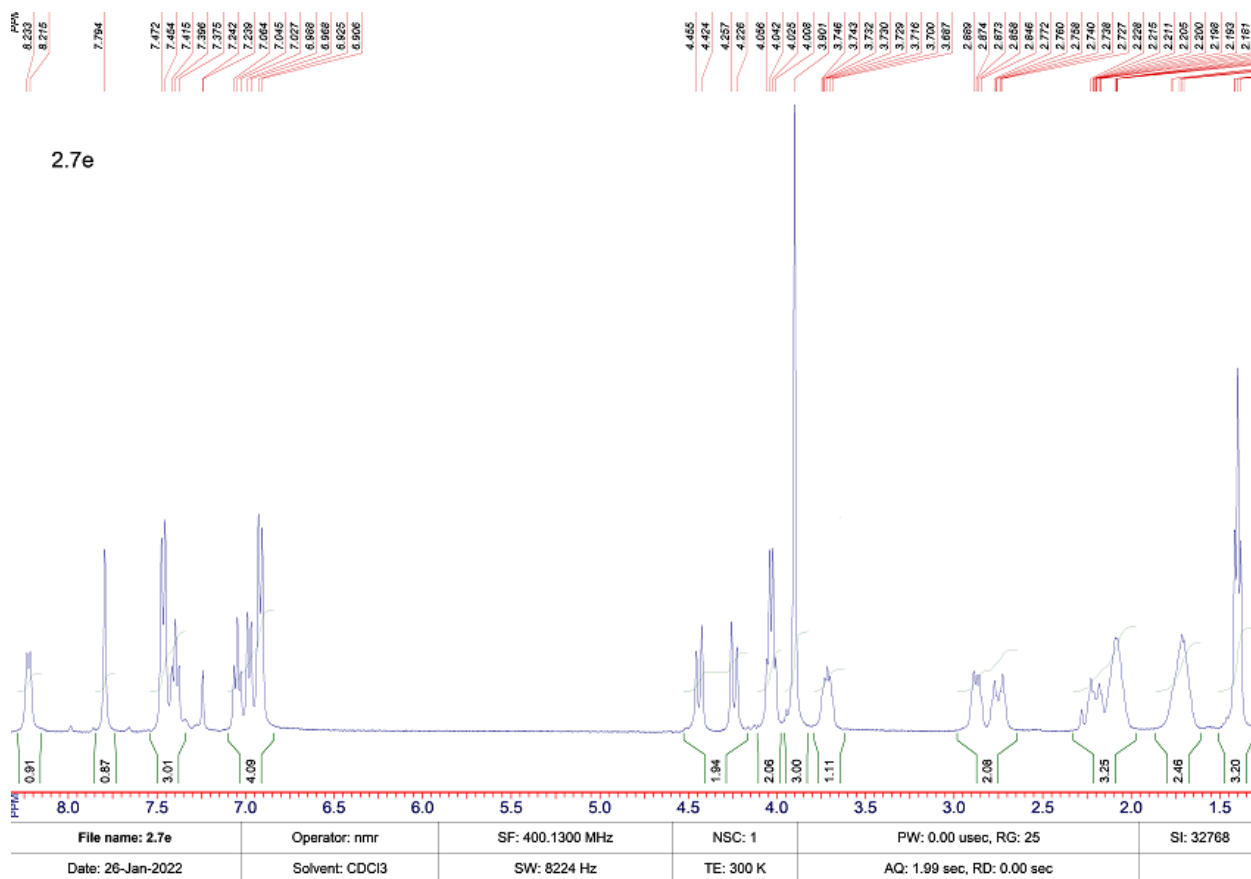
аміну (**2.4**) в 75 мл етилацетату при перемішуванні додавали розчин 2.27 г (0.01 моль)  $\alpha$ -бром-2,4-диметилацетофенону (**2.5 b**). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником 2 години. Після охолодження, цільовий продукт відфільтровували, промивали етилацетатом, сушили. Кристалізували з пропанолу-2. Вихід 65%,  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 MHz, DMSO-d6),  $\delta$ : 1.75 - 1.85 (м, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.56 (м, 2H, 8- $\text{CH}_2$ ), 2.29 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.31 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.93 та 3.42 (м+м, 2H, 5- $\text{CH}_2$ ), 3.87 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.17 та 4.29 (d-d, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ,  $J=13.1$  Hz), 7.12 - 7.65 (м, 7H,  $\text{C}_6\text{H}_3+\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.03 (с, 1H, OH). Вирахувано: % Br 18.5, N 6.49,  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_2$ , Знайдено: % Br 18.7, N 6.61.

**Синтез броміду 3-(4<sup>1</sup>-етилфеніл)-3-гідроксі-1-(2<sup>1</sup>-метоксифеніл)-2,3,5,6,7,8-гексагідроімідазо[1,2-а]піридинію (2.7 c).** До розчину 2.04 г (0.01 моль) (2-метоксифеніл)-(3,4,5,6-тетрагідропіридин-2-іл)-аміну (**2.4**) в 75 мл етилацетату при перемішуванні додавали розчин 2.27 г (0.01 моль)  $\alpha$ -бром-4-етилацетофенону (**2.5 c**). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником 2 години. Після охолодження, цільовий продукт відфільтровували, промивали етилацетатом, сушили. Кристалізували з пропанолу-2. Вихід 71%,  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 MHz, DMSO-d6),  $\delta$ : 1.21 (т, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J=7.8$  Hz), 1.73 - 1.81 (м, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.56 (м, 2H, 8- $\text{CH}_2$ ), 2.66 (кв, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J=7.8$  Hz), 2.90 та 3.39 (м+м, 2H, 5- $\text{CH}_2$ ), 3.92 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.21 та 4.28 (d-d, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ,  $J=12.5$  Hz), 7.11 - 7.62 (м, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.37 та 7.53 (д-д, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J=8.4$  Hz), 8.02 (с, 1H, OH). Вирахувано: % Br 18.5, N 6.49,  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_2$ , Знайдено: % Br 18.6, N 6.56.

**Синтез броміду 3-гідроксі-3-(4<sup>1</sup>-метоксифеніл)-1-(2<sup>1</sup>-метоксифеніл)-2,3,5,6,7,8-гексагідроімідазо[1,2-а]піридинію (2.7 d).** До розчину 2.04 г (0.01 моль) (2-метоксифеніл)-(3,4,5,6-тетрагідропіридин-2-іл)-аміну (**2.4**) в 75 мл етилацетату при перемішуванні додавали розчин 2.29 г (0.01 моль)  $\alpha$ -бром-4-метоксіяцетофенону (**2.5 d**). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником 2 години. Після охолодження, цільовий продукт відфільтровували, промивали етилацетатом, сушили. Кристалізували з пропанолу-2. Вихід 73 %,  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 MHz, DMSO-d6),  $\delta$ : 1.72 - 1.82 (м, 4H,

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.55 (м, 2Н, 8-CH<sub>2</sub>), 2.89 та 3.38 (м+м, 2Н, 5-CH<sub>2</sub>), 3.81 (с, 3Н, OCH<sub>3</sub>), 3.92 (с, 3Н, OCH<sub>3</sub>), 4.21 та 4.27 (д-д, 2Н, 2-CH<sub>2</sub>,  $J=13.1$  Hz), 7.08 та 7.54 (д-д, 4Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $J=8.7$  Hz), 7.11 - 7.62 (м, 4Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.00 (с, 1Н, OH).  
 Вирахувано: % Br 18.4, N 6.46. C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Знайдено: % Br 18.3, N 6.32.  
<sup>13</sup>C-ЯМР (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 17.7, 21.0, 22.8, 25.3, 38.8, 55.4, 56.0, 65.5, 92.4, 111.5, 114.0, 122.1, 127.0, 130.6, 131.1, 131.4, 154.8, 160.1, 164.5.

**Синтез броміду 3-(4<sup>1</sup>-етоксіфеніл)-3-гідроксі-1-(2<sup>1</sup>-метоксіфеніл)-2,3,5,6,7,8-гексагідроімідазо[1,2-а]піридинію (2.7 е).** До розчину 2.04 г (0.01 моль) (2-метоксіфеніл)-(3,4,5,6-тетрагідропіридин-2-іл)-аміну (2.4) в 75 мл етилацетату при перемішуванні додавали розчин 2.43 г (0.01 моль) α-бром-4-етоксіацетофенону (2.5 е). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником 2 години. Після охолодження, цільовий продукт відфільтровували, промивали етилацетатом, сушили. Кристалізували з пропанолу-2. Вихід 67%, <sup>1</sup>H-ЯМР (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.35 (т, 3Н, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J=7.2$  Hz), 1.72 - 1.82 (м, 4Н, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.55 (м, 2Н, 8-CH<sub>2</sub>), 2.89 та 3.38 (м+м, 2Н, 5-CH<sub>2</sub>), 3.92 (с, 3Н, OCH<sub>3</sub>), 4.08 (кв, 2Н, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J=7.2$  Hz), 4.20 та 4.27 (д-д, 2Н, 2-CH<sub>2</sub>,  $J=13.0$  Hz), 7.06 та 7.52 (д-д, 4Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $J=8.7$  Hz), 7.11 - 7.63 (м, 4Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.98 (с, 1Н, OH). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.40 (т, 3Н, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J=7.0$  Hz), 1.71 (м, 2Н, 7-CH<sub>2</sub>), 2.08 (м, 2Н, 6-CH<sub>2</sub>), 2.21 та 2.75 (м+м, 2Н, 8-CH<sub>2</sub>), 2.87 та 3.72 (м+м, 2Н, 5-CH<sub>2</sub>), 3.90 (с, 3Н, OCH<sub>3</sub>), 4.03 (кв, 2Н, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J=7.0$  Hz), 4.24 та 4.44 (д-д, 2Н, 2-CH<sub>2</sub>,  $J=12.5$  Hz), 6.92 та 7.47 (д-д, 4Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $J=7.5$  Hz), 6.97 - 8.23 (м, 4Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.79 (с, 1Н, OH).  
 Вирахувано: % Br 17.9, N 6.26. C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Знайдено: % Br 17.7, N 6.33.  
<sup>13</sup>C-ЯМР (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 14.8, 17.8, 21.1, 22.8, 38.9, 56.1, 63.6, 65.5, 92.4, 111.6, 114.6, 122.1, 123.0, 127.0, 130.6, 130.8, 131.5, 154.8, 159.5, 164.5



Синтез броміду 3-(4<sup>1</sup>-флуорофеніл)-3-гідроксі-1-(2<sup>1</sup>-метоксифеніл)-2,3,5,6,7,8-гексагідроімідазо[1,2-а]піридинію (2.7 f). До розчину 2.04 г (0.01

моль) (2-метоксифеніл)-(3,4,5,6-тетрагідропіридин-2-іл)-аміну (**2.4**) в 75 мл етилацетату при перемішуванні додавали розчин 2.17 г (0.01 моль)  $\alpha$ -бром-4-флуороацетофенону (**2.5 f**). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником 2 години. Після охолодження, цільовий продукт відфільтровували, промивали етилацетатом, сушили. Кристалізували з пропанолу-2. Вихід 72%,  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 1.73 - 1.84 (м, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.57 (м, 2H, 8- $\text{CH}_2$ ), 2.90 та 3.39 (м+м, 2H, 5- $\text{CH}_2$ ), 3.92 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.24 та 4.31 (д-д, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ,  $J=12.5$  Hz), 7.11 - 7.70 (м, 8H,  $\text{C}_6\text{H}_4+\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.14 (с, 1H, OH). Вираховано: % Br 19.0, N 6.65.  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrFN}_2\text{O}_2$ . Знайдено: % Br 19.2, N 6.74.

**Синтез броміду 3-(4<sup>1</sup>-бромофеніл)-3-гідроксі-1-(2<sup>1</sup>-метоксифеніл)-2,3,5,6,7,8-гексагідроімідазо[1,2-а]піридинію (2.7 g).** До розчину 2.04 г (0.01 моль) (2-метоксифеніл)-(3,4,5,6-тетрагідропіридин-2-іл)-аміну (**2.4**) в 75 мл етилацетату при перемішуванні додавали розчин 2.17 г (0.01 моль)  $\alpha$ ,4-дибромацетофенону (**2.5 g**). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником 2 години. Після охолодження, цільовий продукт відфільтровували, промивали етилацетатом, сушили. Кристалізували з пропанолу-2. Вихід 83%,  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 1.73 - 1.84 (м, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.57 (м, 2H, 8- $\text{CH}_2$ ), 2.91 та 3.39 (м+м, 2H, 5- $\text{CH}_2$ ), 3.92 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.23 та 4.30 (д-д, 2H, 2- $\text{CH}_2$ ,  $J=12.7$  Hz), 7.11 - 7.63 (м, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.58 та 7.75 (д-д, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $J=9.0$  Hz), 8.18 (с, 1H, OH). Вираховано: % Br 33.1, N 5.82  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$ . Знайдено: % Br 33.3, N 5.96.

**Синтез броміду 3-(4<sup>1</sup>-дифлуорометоксифеніл)-3-гідроксі-1-(2<sup>1</sup>-метоксифеніл)-2,3,5,6,7,8-гексагідроімідазо[1,2-а]піридинію (2.7 h).** До розчину 2.04 г (0.01 моль) (2-метоксифеніл)-(3,4,5,6-тетрагідропіридин-2-іл)-аміну (**2.4**) в 75 мл етилацетату при перемішуванні додавали розчин 2.17 г (0.01 моль)  $\alpha$ -бром-4-дифлуорометоксіяцетофенону (**2.5 h**). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником 2 години. Після охолодження, цільовий продукт відфільтровували, промивали етилацетатом, сушили. Кристалізували з пропанолу-2. Вихід 80%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ :

1.73 - 1.84 (м, 4Н, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.57 (м, 2Н, 8-CH<sub>2</sub>), 2.90 та 3.39 (м+м, 2Н, 5-CH<sub>2</sub>), 3.92 (с, 3Н, OCH<sub>3</sub>), 4.23 та 4.30 (д-д, 2Н, 2-CH<sub>2</sub>,  $J=12.5$  Hz), 7.11 - 7.62 (м, 4Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.34 (т, 1Н, OCHF<sub>2</sub>,  $J=73.8$  Hz), 7.33 та 7.68 (д-д, 4Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $J=8.7$  Hz), 8.14 (с, 1Н, OH). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 1.74 (м, 2Н, 7-CH<sub>2</sub>), 2.11

(м, 2Н, 6-CH<sub>2</sub>), 2.23 та 2.77 (м+м, 2Н, 8-CH<sub>2</sub>), 2.87 та 3.74 (м+м, 2Н, 5-CH<sub>2</sub>), 3.91 (с, 3Н, OCH<sub>3</sub>), 4.22 та 4.48 (д-д, 2Н, 2-CH<sub>2</sub>,  $J=12.3$  Hz), 6.55 (т, 1Н, OCHF<sub>2</sub>,  $J=73.6$  Hz), 6.98 - 8.23 (м, 4Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.18 та 7.58 (д-д, 4Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $J=8.3$  Hz), 7.99 (с, 1Н, OH). Вирахувано: % Br 17.0, N 5.97. C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>BrF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Знайдено: % Br 17.0, N 5.83.

**Синтез броміду 3-(2<sup>1</sup>,3<sup>1</sup>-дігідробензо[1,4]діоксан-6-їл)-3-гідроксі-1-(2<sup>1</sup>-метоксифеніл)-2,3,5,6,7,8-гексагідроімідазо[1,2-а]піридинію (2.7 і).** До розчину 2.04 г (0.01 моль) (2-метоксифеніл)-(3,4,5,6-тетрагідропіридин-2-їл)-аміну (2.4) в 75 мл етилацетату при перемішуванні додавали розчин 2.57 г (0.01 моль) 2-бromo-1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-їл)етанон (2.5 і). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником 2 години. Після охолодження, цільовий продукт відфільтровували, промивали етилацетатом, сушили. Кристалізували з пропанолу-2. Вихід 71%. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 1.72 - 1.82 (м, 4Н, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.54 (м, 2Н, 8-CH<sub>2</sub>), 2.94 та 3.39 (м+м, 2Н, 5-CH<sub>2</sub>), 3.92 (с, 3Н, OCH<sub>3</sub>), 4.20 та 4.25 (д-д, 2Н, 2-CH<sub>2</sub>,  $J=12.5$  Hz), 4.29 (с, 4Н, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 6.98 - 7.61 (м, 7Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>+C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.95 (с, 1Н, OH). Вирахувано: % Br 17.3, N 6.07. C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Знайдено: % Br 17.5, N 6.16.

**Синтез броміду 3-гідроксі-1-(2<sup>1</sup>-метоксифеніл)-3-тіофен-2,3,5,6,7,8-гексагідроімідазо[1,2-а]піридинію (2.10).** До розчину 2.04 г (0.01 моль) (2-метоксифеніл)-(3,4,5,6-тетрагідропіридин-2-їл)-аміну (2.4) в 75 мл етилацетату при перемішуванні додавали розчин 2.05 г (0.01 моль) 2-бromo-1-тіофен-2-їл-етанону (2.8). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником 2 години. Після охолодження, цільовий продукт відфільтровували, промивали етилацетатом, сушили. Кристалізували з пропанолу-2. Вихід 61%, mp 208–209 °C, <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 1.73 (м, 2Н, CH<sub>2</sub>), 1.85 (м, 2Н, CH<sub>2</sub>), 2.55 (м, 2Н, 8-CH<sub>2</sub>), 3.06 and 3.50 (м+м,



2H, 5-CH<sub>2</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.37 and 4.44 (d-d, 2H, 2-CH<sub>2</sub>,  $J=13.2$  Hz), 7.12 - 7.72 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>+C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S), 8.31 (c, 1H, OH). Вираховано: % Br 19.5, N 6.84. C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Знайдено: % Br 19.4, N 6.97.

### 3.2. Дослідження протівірусної активності похідних 3-гідроксі-1-(2<sup>1</sup>-метоксифеніл)-3-г-2,3,5,6,7,8-гексагідроімідазо[1,2-а] піридинію

Як мішені для молекулярного докінгу ми вибрали: для розщеплення поліпротеїнів у функціональні продукти; PLpro, папаїноподібну протеазу, необхідну для реплікації коронавірусу. Він виконує наступні функції: скоординований процесинг вірусних поліпротеїнів і видалення убіквітину з білків клітини-господаря; 3CLpro — це 3-хімотрипсин-подібна цистеїнова протеаза, яка контролює реплікацію коронавірусів і відіграє важливу роль у впливі його життєвого циклу. Необхідний для перетворення поліпротеїнів, трансльованих з вірусної РНК.

Результати молекулярного докінгу похідних 3-гідроксі-1-(2<sup>1</sup>-метоксифеніл)-3-г-2,3,5,6,7,8-гексагідроімідазо[1,2-а] піридинію показують, що вони здатні утворювати стабільні комплекси з білком 3CLpro вірусу SARS-CoV-2

	total_score	NSP12	PLpro	3CLpro	NSP13
2.7 d	21,22	4,85	5,12	5,95	5,31
2.7 i	21,54	4,83	5,14	6,06	5,51
2.7 h	21,26	4,82	5,14	5,98	5,31

Аналіз даних свідчить, що досліджувана сполука броміду 3-(2<sup>1</sup>,3<sup>1</sup>-дігідробензо[1,4]діоксан-6-іл)-3-гідроксі-1-(2<sup>1</sup>-метоксифеніл)-2,3,5,6,7,8-гексагідроімідазо[1,2-а]піридинію може стати основою для створення нових протівірусних препаратів щодо COVID-19, який спричинено вірусом SARS-CoV-2.

## ВИСНОВКИ

1. Синтезовано низку похідних бромідів 3-гідроксі-1-(2<sup>1</sup>-метоксифеніл)-3-  
R-2,3,5,6,7,8-гексагідро-імідазо[1,2-а]піридинію.
2. За допомогою методу <sup>1</sup>H ЯМР та <sup>13</sup>C ЯМР доведено, що синтезовані  
броміди в розчинах існують саме в циклічній таутомерій формі.
3. В рамках міжнародної програми E4C (Exscalate4CoV) методом  
молекулярного докінгу була спрогнозована противірусна дія  
синтезованих сполук по відношенню до вірусу SARS-CoV-2 на  
чотирьох мішенях 3CLpro, PLpro, NSP12 та NSP13.
4. Встановлено найбільш перспективні сполуки для подальших  
біологічних досліджень, а саме: бромід 3-(2<sup>1</sup>,3<sup>1</sup>-дігідробензо[1,4]діок-  
сан-6-їл)-3-гідроксі-1-(2<sup>1</sup>-метоксифеніл)-2,3,5,6,7,8-гексагідроімідазо  
[1,2-а]піридинію; бромід 3-гідроксі-3-(4<sup>1</sup>-метоксифеніл)-1-(2<sup>1</sup>-метокси-  
феніл)-2,3,5,6,7,8-гексагідроімідазо[1,2-а]піридинію та бромід 3-(4<sup>1</sup>-  
дифлуорометоксифеніл)-3-гідроксі-1-(2<sup>1</sup>-метоксифеніл)-2,3,5,6,7,8-  
гексагідроімідазо[1,2-а]піридинію.
5. Матеріали кваліфікаційної роботи апробовані на двох міжнародних  
конференціях та висвітлені в двох публікаціях.

**ІНФОРМАЦІЙНІ ДЖЕРЕЛА**

1. Kita, Yusuke; Numajiri, Yoshitaka; Okamoto, Noriko; Stoltz, Brian M.; Tetrahedron; vol. 71; nb. 37; (2015); p. 6349 - 6353; Art.No: 26810
2. Eshghi, Hossein; Hassankhani, Asadollah; Mosaddegh, Elaheh; Journal of Chemical Research; nb. 4; (2006); p. 218 – 219
3. Hosseini-Sarvari, Mona; Safary, Ensieh; Journal of Sulfur Chemistry; vol. 32; nb. 5; (2011); p. 463 – 473
4. Sharghi; Sarvari; Journal of Chemical Research - Part S; nb. 10; (2001); p. 446 – 449
5. Dairo, Taiwo O.; Nelson, Nicholas C.; Slowing, Igor I.; Angelici, Robert J.; Woo, L. Keith; Catalysis Letters; vol. 146; nb. 11; (2016); p. 2278 – 2291
6. Raeth; Justus Liebigs Annalen der Chemie; vol. 489; (1931); p. 107,117
7. Cavallito; Haskell; Journal of the American Chemical Society; vol. 66; (1944); p. 1166,1168
8. Trost, Barry M.; Vaultier, Michel; Santiago, Maria L.; Journal of the American Chemical Society; vol. 102; nb. 27;(1980); p. 7929 – 7932
9. Blade-Font, Artur; Tetrahedron Letters; vol. 21; (1980); p. 2443 – 2446
10. Heo, In-Jung; Lee, Su-Jeong; Cho, Chang-Woo; Bulletin of the Korean Chemical Society; vol. 33; nb. 1; (2012); p.333 – 336
11. Longley et al.; Journal of the American Chemical Society; vol. 74; (1952); p. 2012,2015
12. Taniyama et al.; Kogyo Kagaku Zasshi; vol. 59; (1956); p. 543; ; (1958); p. 3811
13. Patent; BASF Aktiengesellschaft; US5914407; (1999); (A1) English
14. Hutchinson, Ian S.; Matlin, Stephen A.; Mete, Antonio; Tetrahedron Letters; vol. 42; nb. 9; (2001); p. 1773 – 1776
15. Brož, Břetislav; Růžičková, Zdeňka; Šimůnek, Petr; Arkivoc; vol. 2016; nb. 5; (2016); p. 118 – 141

16. Josefik, Frantisek; Svobodova, Marketa; Bertolasi, Valerio; Simunek, Petr; Beilstein Journal of Organic Chemistry; vol. 9; (2013); p. 1463 – 1471
17. Calas, Michele; Ouattara, Mahama; Piquet, Gilles; Ziora, Zyta; Bordat; Ancelin, Marie L.; Escale, Roger; Vial, Henri; Journal of Medicinal Chemistry; vol. 50; nb. 25; (2007); p. 6307 – 6315
18. Shmatova, Olga I.; Shevchenko, Nikolay E.; Balenkova, Elisabeth S.; Roeschenthaler, Gerd-Volker; Nenajdenko, Valentine G.; European Journal of Organic Chemistry; nb. 15; (2013); p. 3049 – 3058
19. Sheu, Jennline; Smith, Michael B.; Oeschger, Thomas R.; Satchell, Jacqueline; Organic Preparations and Procedures International; vol. 24; nb. 2; (1992); p. 147 – 158
20. P. JAVORSKY, Z. VESELA, and Š. TRUCHLIK. Synthesis and pesticidal activity of the substituted 3-(1-aza-1-cycloalken-2-yl)-3-phenyl-1-methylureas. Chemické Zvesti; vol. 32; (1978); p. 223-231.
21. Patent; KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN; CHALTIN, Patrick; CHRIST, Frauke; DEBYSER, Zeger; DE MAEYER, Marc; MARCHAND, Arnaud; MARCHAND, Damien; VOET, Arnout; WO2012/65963; (2012); (A2) English
22. Josefik, Frantisek; Svobodova, Marketa; Bertolasi, Valerio; Simunek, Petr; Beilstein Journal of Organic Chemistry; vol. 9; (2013); p. 1463 – 1471
23. Patent; Takasago International Corporation; US6008358; (1999); (A1) English
24. Patent; ACADIA PHARMACEUTICALS INC.; WO2008/64136; (2008); (A2) English
25. Patent; BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT; WO2008/71451; (2008); (A1) English
26. Patent; TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED; US2009/124595; (2009); (A1) English
27. Ryckman, D.M.; Stevens, R.V.; Journal of the American Chemical Society; vol. 109; (1987); p. 4940

28. Patent; Semiconductor Energy Laboratory Co., Ltd.; US2013/2131; (2013); (A1) English
29. Csukonyi, Katalin; Lazar, Janos; Bernath, Gabor; Hermecz, Istvan; Meszaros, Zoltan; Monatshefte fuer Chemie; vol. 117; (1986); p. 1295 – 1303
30. Hermecz, Istvan; Vasvari-Debreczy, Lelle; Horvath, Agnes; Balogh, Maria; Koekoesi, Jozsef; et al.; Journal of Medicinal Chemistry; vol. 30; nb. 9; (1987); p. 1543 – 1549
31. Shevchenko, Nikolay E.; Roeschenthaler, Gerd-Volker; Mitiaev, Alexander S.; Lork, Enno; Nenajdenko, Valentine G.; Journal of Fluorine Chemistry; vol. 129; nb. 7; (2008); p. 637 – 644
32. Taylor, Piers J. M.; Bull, Steven D.; Andrews, Philip C.; Synlett; nb. 9; (2006); p. 1347 – 1350
33. Malmusi, Luca; Franchini, Silvia; Mucci, Adele; Angeli, Piero; Gulini, Ugo; Marucci, Gabriella; Brasili, Livio; Medicinal Chemistry Research; **vol.** 8; nb. 9; (1998); p. 499 – 509
34. Campagna; Carotti; Casini; Palluotto; Pierno; Tricarico; De Luca; Conte-Camerino; Farmaco; **vol.** 49; nb. 10; (1994); p. 653 – 658
35. Hutchinson, Ian S.; Matlin, Stephen A.; Mete, Antonio; Tetrahedron Letters; vol. 42; nb. 9; (2001); p. 1773 – 1776
36. Patent; Chinoin Gyogyszer es Vegyeszeti Termekek Gyara Rt; US4220771; (1980); (A1) English
37. WHO. Emergencies preparedness, response. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) — Republic of Korea
38. Outbreaks and emergencies Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). List of health facilities where confirmed MERS cases were exposed in the Republic of Korea (translated from the [www.mers.go.kr](http://www.mers.go.kr) website)
39. Palumbi S.R. Humans as the world's greatest evolutionary force. *Science*. 2001. Vol. 293. P. 1786-1790.

40. Wang M., Rakesha K.P., Leng J., Fang W.Y., Ravindar L., Gowda D.C., Qin H.L. Amino acids/peptides conjugated heterocycles: A tool for the recent development of novel therapeutic agents. *Bioorg. Chem.* 2018. Vol. 76. P. 113-129.
41. Li C., Sridhara M.B., Rakesh K.P., Vivek H.K., Manukumar H.M., Shantharam C.S., Qin H.-L. Multi-targeted dihydrazones as potent biotherapeutics. *Bioorg. Chem.* 2018. Vol. 81. P. 389-395
42. Ahmed S.F., Quadeer A.A., McKay M.R. Preliminary Identification of Potential Vaccine Targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) Based on SARSCoV Immunological Studies. *Viruses.* 2020. Vol. 12. Is. 3. P. 254.
43. Bodenmuller, W., Ruoff, A. FTIR Investigation of the IR-Inactive Fundamental  $\nu_{14}$  of 1,3,5-Triazine via Combined Analysis of the Hot Band  $\nu_{12} + \nu_{14} - \nu_{14}$  and the Combination Band  $\nu_{12} + \nu_{14}$ . *Journal of Molecular Spectroscopy.* 1995. Vol. 173. № 1. P. 205–222.
44. Magdó, I., Pongor, G., Fogarasi, G. The reliability of scaled quantum mechanical (SQM) force fields at the MINDO/3 level as studied on nitrogen-heteroaromatics. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM.* 1994. Vol. 303. P. 243–253.
45. Navarro, A., López González, J. J., Fernández Gómez, M., et al. The force field of the triazinic ring C<sub>3</sub>N<sub>3</sub>. *Vibrational Spectroscopy.* 1997. Vol. 13, № 2. P. 187–194.
46. Wiberg, K. B., Nakaji, D., Breneman, C. M. Azines. A theoretical study of  $\pi$ -electron delocalization. *Journal of the American Chemical Society.* 1989. Vol. 111, № 12. P. 4178–4190.
47. Creuzet, S., Langlet, J. Theoretical determination of structural parameters for triazine and some derivatives. Comparison between ab initio and semi-empirical calculations. *Chemical Physics Letters.* 1993. Vol. 208, № 5–6. P. 511–516.

48. Li, Y., Ding, L., Zeng, T., et al. N -(4-Chloro-6-morpholino-1,3,5-triazin-2yl)aniline. *Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online*. 2005. Vol. 61. № 8. P. o2345–o2346.
49. Kuo, G. H., DeAngelis, A., Emanuel, S., et al. Synthesis and identification of [1,3, 5]triazine-pyridine biheteroaryl as a novel series of potent cyclin-dependent kinase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2005. Vol. 48, № 14. P. 4535–4546.
50. Beijer, F. H., Sijbesma, R. P., Vekemans, J. A. J. M., et al. Hydrogen-bonded complexes of diaminopyridines and diaminotriazines: Opposite effect of acylation on complex stabilities. *Journal of Organic Chemistry*. 1996. Vol. 61, № 18. P. 6371–6380.
51. Ludovici, D. W., Kavash, R. W., Kukla, M. J., et al. Evolution of anti-HIV drug candidates. Part 2: Diaryltriazine (DATA) analogues. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2001. Vol. 11, № 17. P. 2229–2234.
52. Zhang, L., Lin, D., Sun, X., et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved  $\alpha$ -ketoamide inhibitors. *Science*. 2020. Vol. 368, № 6489. P. 409–412
53. 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
54. Ponder, J.W., Case, D.A. Force fields for protein simulations. In *Advances in Protein Chemistry*. 2003. Vol. 66, p. 27–85
55. 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
56. 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. P. 426–438.

57. Moskalenko O.V., Blyzniuk O.M., Sukhoveev V.V., Demchenko A.M. Synthesis and molecular docking of N,N<sup>1</sup>-diethyl-6-[N<sup>1</sup>-(alkoxybenzylidene)hydrazino]-[1,3, 5]triazine-2,4-diamine derivatives // «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів»: матеріали V Міжнар. наук.-практ. конф. (11-12 березня 2021 року). Х. : НФаУ. 2021. С. 94.
58. Moskalenko O.V., Циганков С.А., Близнюк О.М., Демченко А.М. Комп'ютерне моделювання біохімічних параметрів та синтез нових похідних на основі 6-хлор-N<sup>2</sup>,N<sup>4</sup>-діетил-1,3,5-триазин-2,4-діаміну // 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. 154.
59. Moskalenko O.V., Циганков С.А., Близнюк О.М., Демченко А.М. Синтез та молекулярний докінг 2-[(5,7-діетиламіно[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-3-іл)сульфаніл]-n-(4-сульфамойлфеніл) ацетаміду на мішенях вірусу SARSCoV-2 // Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації : тези доповідей III науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю (12 травня 2021 р.). – Х. : Вид-во НФаУ. 2021. Р. 134–135.
60. 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
61. Zhang, L., Lin, D., Sun, X., et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved  $\alpha$ -ketoamide inhibitors. *Science*. 2020. Vol. 368, № 6489. P. 409–412.
62. Grottesi, A., Bešker, N., Emerson, A., et al. Computational Studies of SARS-CoV2 3CLpro: Insights from MD Simulations. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, № 15. P. 5346.



63. Chen, Y., Liu, Q., Guo, D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology*. 2020. Vol. 92, № 4. P. 418–423.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Perelík pestitsidív í agrokímikátív, dozvoleníkh do vikoristannya v Ukraíni. Spetsíal'niy vipusk zhurnalu «Propozitsíya». Kíï v: Yunívest Medía; 2017. 528 s.
68. Ponomarenko SP. Regulyatory rosta rasteniy na osnove N-oksidov proizvodnykh piridina (fiziko-khimicheskiye svoystva i biologicheskaya aktivnost'). Kiyev: Tekhnika; 1999. 272 s
69. Prachayasittikul S, Treeratanapiboon L, Ruchirawat S, Prachayasittikul V. Novel activities of 1-adamantylthiopyridines as antibacterial, antimalarials and anticancers. *EXCLI J*. 2009;8:121-9.
70. Kolesnikov VA, Troyan VM, Zelenin AV. Issledovaniye soderzhaniya DNK i dostupnosti khromatina k krasitelyam v yadrakh kletok kornevoy meristemy prorastayushchikh semyan gorokha. *Kletochnyy tsykl rasteniy*. Kíïv: Naukova dumka; 1983. s. 32-43
71. Ponomarenko SP, Nikolayenko TK, Troyan VM. Regulyatory rosta rasteniy na osnove N-oksidov proizvodnykh piridina. Fiziko-khimicheskiye svoystva i mekhanizm deystviya. *Regulyatory rosta rasteniy*. Kiyev: RDENTP; 1992. s. 28-52.

72. Ponomarenko SP, Tsigankova VA, Blyum YaB, Galkin AP. Noviy napryamok u roslinnitstvi – zastosuvannya prirodnykh polí komponentnykh regulyatoriv rostu roslin z bíozakhisnim yefektom. Nauka ta ínnovatsií. 2013;9(5):69-77
73. Glendening ED, Landis CR, Weinhold F. Natural bond orbital methods. Wiley interdisciplinary Rev.: Comput. Mol. Sci. 2012;2(1):1-42.