

Національний університет "Чернігівський колегіум"

імені Т.Г.Шевченка

Природничо-математичний факультет

Кафедра хімії, технологій та фармації

Кваліфікаційна робота

бакалавра

на тему

Ацильовані 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрили та їх ймовірна біологічна активність

Виконала:

Студент (ка) IV курсу, групи 42

спеціальності

102 Хімія

(шифр і назва спеціальності)

Ткаченко Інна Олександрівна

(прізвище та ініціали)

Наукові керівники:

к.фарм.н., доц. Янченко В.О.

(прізвище та ініціали)

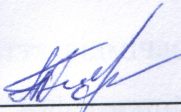
викл. Макей О.П.

(прізвище та ініціали)

Чернігів 2020

Роботу подано до розгляду « 09 » 06 2020 року.

Студент (ка)

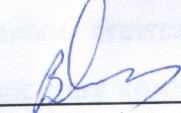


(підпис)

Ткаченко І.О.

(прізвище та ініціали)

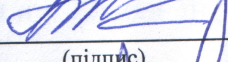
Наукові керівники



(підпис)

Янченко В. О.

(прізвище та ініціали)

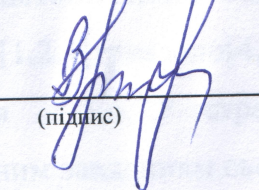


(підпис)

Макей О. П.

(прізвище та ініціали)

Рецензент



(підпис)

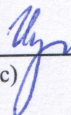
Голубай В.М.

(прізвище та ініціали)

Кваліфікаційна робота розглянута на засіданні кафедри хімії, технологій та фармації. Протокол № 15 від « 18 » травня 2020 року.

Студентка допускається до захисту даної роботи в екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри



(підпис)

Курмакова І.М.

(прізвище та ініціали)

РЕФЕРАТ

За останні десятиліття відмічається урізноманітнення методів синтезу 2-азагетарилацетонітрилів. Інформаційні джерела містять чисельні приклади взаємодії їх з ацилюючими агентами та опубліковано чимало матеріалів, присвячених методам утворення конденсованих систем з піридиновим ядром на основі гетарилацетонітрилів. Огляд інформаційних джерел показав, що серед описаних 2-азагетарилацетонітрилів відсутні відомості про ацилювання гідрованих похідних [1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрилу, тому вивчення ацилювання 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрилу є актуальним завданням сьогодення.

Метою дослідження було вивчення закономірностей поведінки 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрилу з ацилюючими агентами та дослідження для отриманих сполук їх імовірної фармакологічної активності в умовах *in silico*.

В роботі проаналізовано основні дані інформаційних джерел щодо методів синтезу похідних 1,2,4-триазолілацетонітрилів. З'ясувано особливості взаємодії ацилюючих агентів з 2-азагетарилацетонітрилами. Досліджено характер взаємодії 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрилу з ацилюючими агентами. Встановлено, що ацилювання 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрилу може приводити до утворення продуктів ацилювання по активній метиленовій групі, так і по атому Нітрогену гетеросистеми. В умовах *in silico* досліджено, що отримані сполуки, не залежно від шляху введення, належать до 3-4 класів токсичності, мають низку ліофільність і можуть легко проникати крізь мембрану в клітину та не здатні до біоконцентрації. Досліджені сполуки є перспективними для дослідження в напрямку: nicotinic alpha-6-beta-3-beta-4-alpha-5 receptor antagonist, alopecia treatment, gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor, antimetastatic, antineurotic HIV attachment inhibitor, acetylcholine neuromuscular blocking agent.

ЗМІСТ

ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. Синтез 1,2,4-триазол-3-ілацетонитрилів.....	8
1.1. Методи синтезу 1,2,4-триазол-3-ілацетонитрилів на основі гідразиду ціанооцтової кислоти.....	8
1.2. Методи синтезу конденсованих систем 1,2,4-триазол-3-ілацетонитрилів на основі гідразиду ціанооцтової кислоти.....	8
1.3. Методи синтезу конденсованих систем 1,2,4-триазол-3-ілацетонитрилів на основі естерів ціанооцтової кислоти.....	10
1.4. Синтез 1,2,4-триазол-3-ілацетонитрилу на основі з гідрохлориду 3-хлорметил-1,2,4-триазолу.....	11
1.5. Синтез 4-арил-1,2,4-триазол-3-ілацетонитрилу на основі діарилформамідинів.....	11
1.6. Синтез 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-ілацетонитрилу з використанням ізотіаціанатів.....	12
РОЗДІЛ 2. Ацилювання гетероциклічних ацетонітрилів.....	14
2.1. Загальні підходи до ацилювання 2-азогетарилацетонітрилів.....	14
2.2. Ацилювання 2-азогетарилацетонітрилів з одним атомом Нітрогену в циклі.....	15
2.3. Ацилювання 2-ціанометилбензімідазолу.....	16
2.4. Особливості ацилювання 6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепинил-3-ацетонитрилу.....	19
РОЗДІЛ 3. Біологічно активні сполуки, які містять в своєму складі нітрильну групу.....	20
РОЗДІЛ 4. Взаємодія похідних карбонових кислот з 5,6,7,8-тетрагідро [1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрилом.....	27
4.1. Синтез 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрилу.....	27

4.2. Взаємодія 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іацетонітрил з ангідридами кислот.....	28
4.3. Взаємодія 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іацетонітрил з хлорангідридами кислот.....	30
4.4. Експериментальна частина.....	35
РОЗДІЛ 5. Прогноз фармакологічних властивостей похідних 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іацетонітрилу....	38
ВИСНОВКИ.....	41
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	42

ВСТУП

За останні десятиліття відмічається урізноманітнення методів синтезу 2-азагетарилацетонітрилів, інформаційні джерела містять чисельні приклади методів взаємодії їх з ацилюючими агентами та утворення конденсованих систем з піридиновим ядром на основі гетарилацетонітрилів. Окремо слід виділити гетарилацетонітрили, як поліфункціональні синтони в плані цілеспрямованого синтезу на їх основі конденсованих систем з піридиновим циклом. Також, подібність таких гетероциклічних систем з природними та синтетичними аналогами пуринів та інших біологічно активних гетеросистем також спонукає до більш детального дослідження їх властивостей.

Відомі ацильовані 2-азагетарилацетонітрили характеризуються широким спектром біологічної активності та мають різноманітні корисні властивості, які знайшли застосування в різних галузях народного господарства. Практичне застосування похідних 2-азагетарилацетонітрилів відмічено в якості інсектицидів, аскарицидів [16,10], гербіцидів [13], виявляють антибактеріальну та протигрибкову активності [11,17,18], ряд сполук з даного ряду характеризуються бактеріостатичними властивостями [21].

За інформаційними джерелами ацилювання ціанметильних азолів та азинів здійснюється з використанням різних похідних карбонових кислот: хлороангідриди, ангідриди, естери, амідни, тощо. Не зважаючи на відмінність в умовах протікання зазначених реакцій у залежності від ацилюючого агенту, часто відмічається утворення тільки продуктів ацилювання по активованій метиленовій групі (С-ацилювання) [23,41,7,36]. Але у випадку бензімідазолілацетонітрилу та триазолоазепінілацетонітрилу було синтезовано ряд малостійких ацильованих похідних по атому Нітрогену імідазольного або триазольного кільці відповідно [31,35,38,40]. При кип'ятінні вказаних N-ацилпохідних у високо киплячих розчинниках було відмічено утворення ізомерних С-ацильованих гетеросистем.

Огляд інформаційних джерел показав, що серед описаних 2-азагетарилацетонітрилів відсутні відомості про ацилювання гідрованих похідних [1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрилу, тому вивчення ацилювання 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрилу є актуальним завданням сьогодення.

Об'єкт дослідження: ацильовані 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрили та їх похідні.

Предмет дослідження: особливості синтезу похідних ацетонітрилів.

Мета дослідження полягає у вивченні закономірностей поведінки 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрилу з ацилюючими агентами та дослідженні для отриманих сполук їх імовірної фармакологічної активності в умовах *in silico*.

Завдання дослідження:

1. На основі інформаційних джерел проаналізувати методи синтезу похідних 1,2,4-триазолу з ціанметильним замісником.
2. З'ясувати особливості взаємодії ацилюючих агентів з 2-азагетарилацетонітрилами.
3. Дослідити характер взаємодії 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрилу з ацилюючими агентами.
4. Здійснити віртуальний скринінг похідних 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрилу в умовах *in silico*.

Апробація роботи

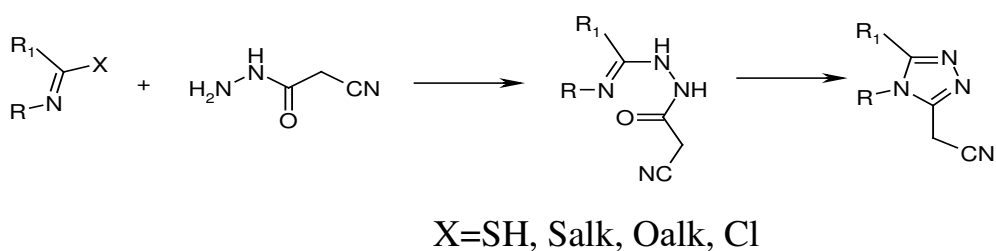
1. Міжнародна науково-практична конференція «КОНЦЕПТУАЛЬНІ ШЛЯХИ РОЗВИТКУ НАУКИ ТА ОСВІТИ» Львівський науковий форум 12-13 лютого 2020 року с.68.
2. VII Міжнародна заочна науково-практична конференція молодих учених «ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ В СУЧАСНІЙ ХІМІЇ ТА ФАРМАЦІЇ» м.Ніжин, 21 квітня 2020 р.

РОЗДІЛ 1

СИНТЕЗ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІАЦЕТОНИТРИЛІВ

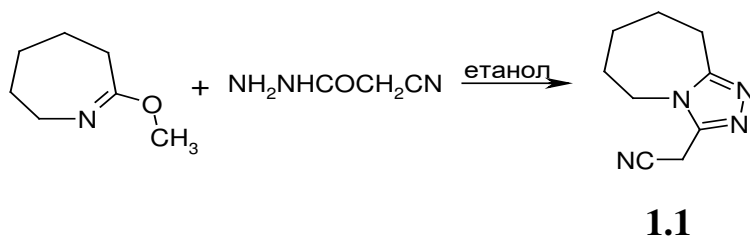
1.1. Методи синтезу 1,2,4-триазол-3-іацетонитрилів на основі гідразиду ціаноетанової кислоти

Для отримання ціанметильних похідних з 1,2,4-триазольним циклом часто застосовують загальноприйняті методи формування триазольної гетеросистеми. В якості вихідних речовин часто застосовують активовані аміди та тіоаміди (імідоетери, імідотіоетери, лактимні етери, імідоїлгалогеніди), які конденсують з гідразидом ціаноетанової кислоти.

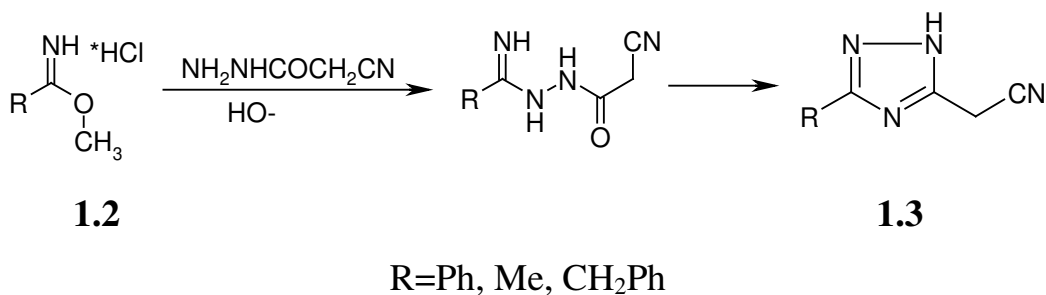


1.2. Методи синтезу конденсованих систем 1,2,4-триазол-3-іацетонитрилів на основі гідразиду ціаноетанової кислоти

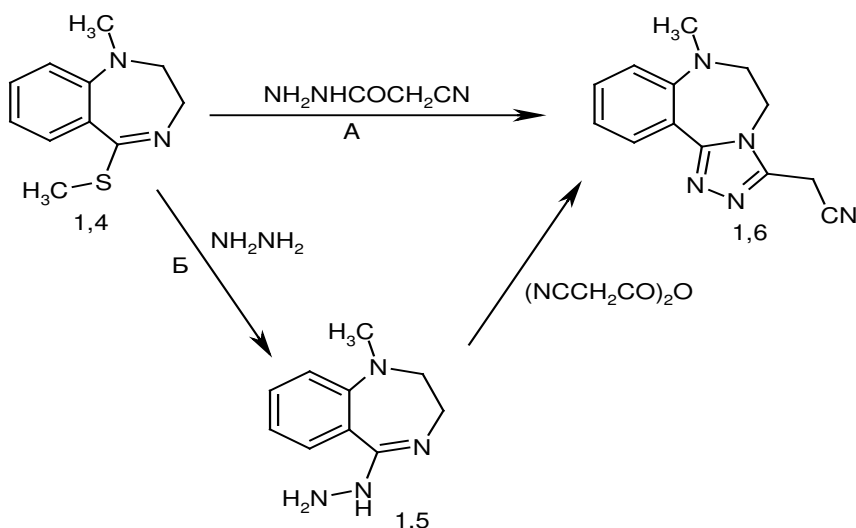
Що до конденсованих похідних триазоліацетонітрилу, то їх вперше було отримано С. Петерсеном та Е. Тітце ще у 1957 році циклоконденсацією гідразиду ціаноетанової кислоти з 7-метокси-3,4,5,6-тетрагідроазепіном у етанолі, що привело до утворення похідного біциклічної конденсованої системи 6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-іацетонітрилу **1.1**. [16].



Аналогічно синтезовано ціанометильні 5-заміщені 1,2,4-триазоли **1.3** циклоконденсацією 2-ціаноацетилгідрозину з гідрохлоридами імідоетерів **1.2** за умов основного каталізу в середовищі абсолютного спирту. Отримані сполуки даним методом характеризуються виходами в межах 30-68% [10].

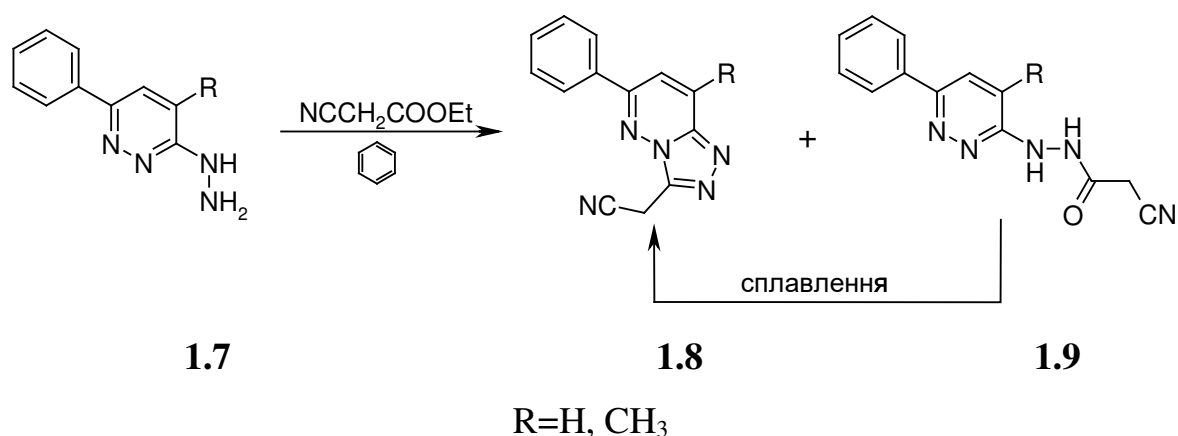


Описано ряд методів формування конденсованої триазоловмісної системи з ціанометильним фрагментом на основі тіоетерів [14]. Синтез цільового продукту можна здійснити двома шляхами. Перший (шлях **А**) полягає в взаємодії тіоетеру **1.4** з гідрозидом ціаноетанової кислоти з наступною синхронною циклізацією при кип'ятінні в середовищі етанолу. Інший спосіб (шлях **Б**) є двостадійним і включає взаємодію тіоетеру **1.4** з гідразиним або його гідратом, що приводить до утворення амідразу **1.5**. Останній вводять в циклоконденсацію з ангідридом ціаноетанової кислоти. Загальний вихід синтезу триазолобензодіазепіну **1.6** складає 92%.



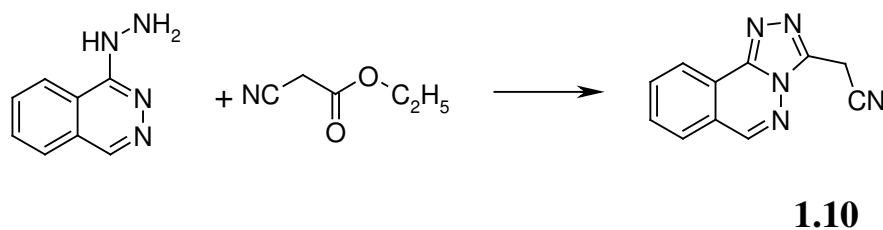
1.3. Методи синтезу конденсованих систем 1,2,4-триазол-3-ілацетонитрилів на основі естерів ціаноетанової кислоти

Крім ангідриду ціаноетанової кислоти в якості джерела ціанометильного фрагмента в синтезі конденсованих триазолілацетонітрилів можна використовувати її естери [12]. Так, цільовий синтез 3-ціанометил-8-R-6-фенілтриазоло[4,3-*b*]піридазину **1.8** було здійснено з 3-гідразино-4-R-6-фенілпіридазину **1.7** та етилового естеру ціаноетанової кислоти. Реакційну суміш кипятили протягом 4 годин у сухому бензені.



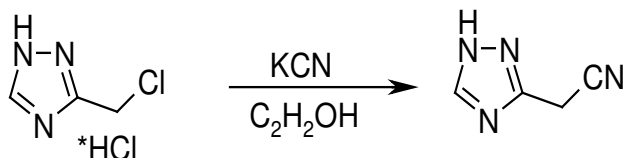
Однак в описаних умовах поряд з цільовим продуктом (3-ціанометил-8-R-6-фенілтриазоло[4,3-*b*]піридазин) залишаються домішки нециклізованого 3-ціаноацетилгідразино-6-фенілпіридазину **1.9**, який піддається термічній циклоконденсації при 240-250°C.

Аналогічно здійснюють синтез 3-ціанометил-1,2,4-триазоло[3,4-*a*]фталазину **1.10** [12] циклоконденсацією 1-гідризнафталязину з етилціаноацетатом.



1.4. Синтез 1,2,4-триазол-3-іацетонитрилу на основі з гідрохлориду 3-хлорметил-1,2,4-триазолу

Незаміщений 1,2,4-триазоліацетонітрил **1.11** було синтезовано шляхом нуклеофільного заміщення атома хлору на нітрильну групу в гідрохлориді 3-хлорометил-1,2,4-триазолу в середовищі етилового спирту [17].

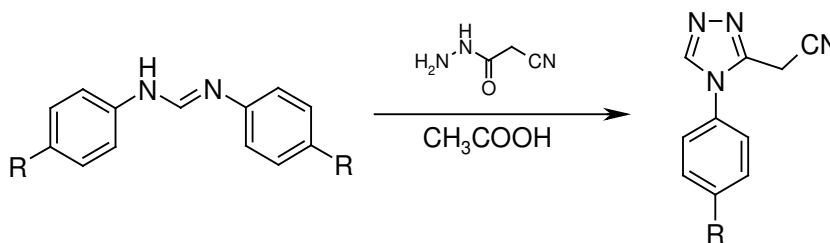


1.11

1.5. Синтез 4-арил-1,2,4-триазол-3-іацетонитрилу на основі діарилформамідинів

Монозаміщенні похідні триазоліацетонітрилів можуть бути заміщені як по 4 так і 5 положенню. Ціанометильні 5-заміщені 1,2,4-триазоли було розглянуто в підрозділі 1.2.

Аналіз структури 4-арилпохідних триазоліацетонітрилів вказує, що дану структуру умовно можна розділити на 4 взаємно незалежних вихідних фрагментів – ціаноетанову кислоту, гідразин, мурашину кислоту і заміщені аніліни. Це дозволяє підібрати відповідні реагенти для цілеспрямованого синтезу відповідної гетеросистеми. Так, синтез 4-арилпохідних триазоліацетонітрилів **1.13** було здійснено з діарилформамідинів **1.12** та гідразида ціаноетанової кислоти при короткочасному кип'ятінні в середовищі етанової кислоти [18].



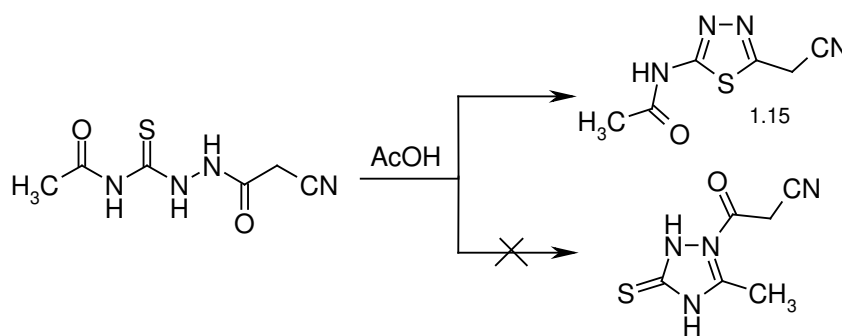
1.12

1.13

R=H, OEt

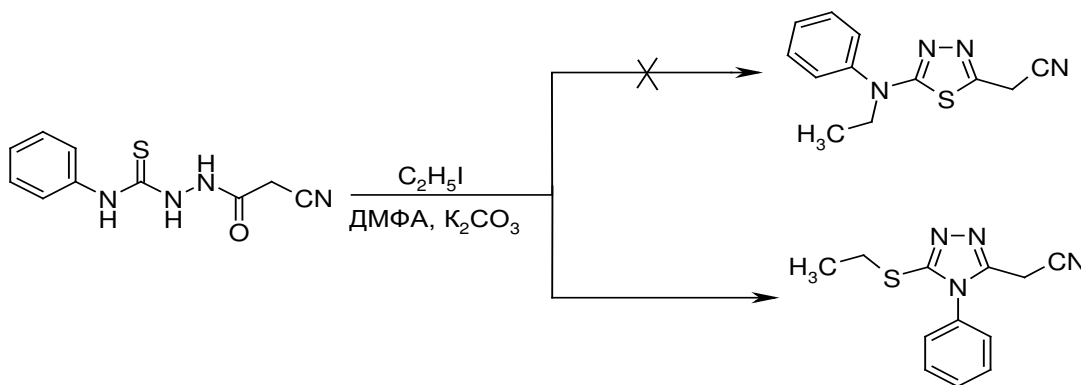
1.6. Синтез 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-іацетонитрилу з використанням ізотіаціанатів

4,5-Дизаміщені триазоліацетонітрили можна синтезувати з продуктів взаємодії ізотіаціанатів та ціаноацетилгідгазиду– 2-(ціаноацетил)-N-заміщених гідразинкарботіоамідів **1.14**. Гетероциклізація даних похідних тіосемикарбазиду в залежності від умов протікання може призводити до утворення різних за будовою гетеросистем. Так, при кип'ятінні даних діацильованих похідних тіосемикарбазиду в оцтовій кислоті реалізується лише один з можливих напрямків протікання реакції – синтез тіадіазольного циклу **1.15** з виходом 55% [21].



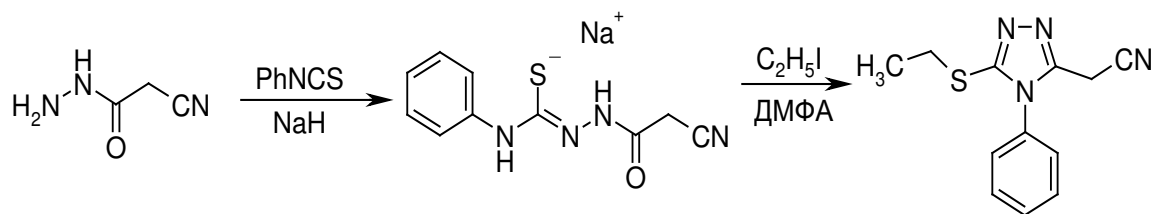
1.14

Однак проведенні реакції при додаванні алкілюючого агента в присутності основ у середовищі ДМФА вже при кімнатній температурі було отримано триазол **1.16** з високим виходом [23].



1.16

Альтернативний метод синтезу триазолу **1.16** ґрунтується на взаємодії натрієвої солі (ціаноацетилгідразино)-феніламінометантіолату **1.17** з йодоетаном в диметилформаміді. Сполука була отримана з виходом 80%.



1.17

Отже, можна констатувати, що розглянуті методи мають певну подібність у формуванні гетерилціанометильної системи, а використання такого підходу, враховуючи виходи реакцій, для одержання ціанметильних триазолвмістних гетеросистем досить ефективно.

РОЗДІЛ 2

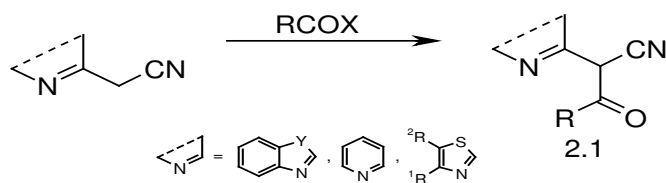
АЦИЛЮВАННЯ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ АЦЕТОНІТРИЛІВ

2.1. Загальні підходи до ацилювання 2-азогетарилацетонітрилів

Продукти ацилювання 2-азогетарилацетонітрилів мають широкий спектр біологічної активності. Серед них було знайдено сполуки, які проявляють інсектицидну, аскарацидну [40,35], антибактеріальну та фунгіцидну [7], антисептичну властивості [31,36]. Серед 2-азогетарилацетонітрилів відомі пестициди [35], ефективні гербіциди [38], інгібітори росту бактерій [41].

Найпоширенішим підходом до ацилювання 2-азогетарилацетонітрилів є їх взаємодія з похідними карбонових кислот в умовах основного каталізу. У випадку фенілацетонітрилу ацилювання іде лише по активованій метиленовій групі. У випадку 2-азогетарилацетонітрилів може кардинально змінитись процес ацилювання, що буде виражено в будові отриманих продуктів ацилювання.

За інформаційними джерелами відомо ряд прикладів взаємодії ацилюючих агентів з ціанметильними похідними ряду азолів та азинів. В якості ацилюючого компонента можуть бути використані похідні карбонових кислот: ангідриди, хлорангідриди, естери, амідни. Майже у всіх випадках, не залежно від умов проведення реакції, були виділені продукти ацилювання тільки по активній метиленовій групі (C-ацилпохідні) **2.1** [5,1].

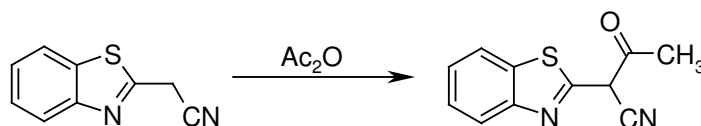


2.1

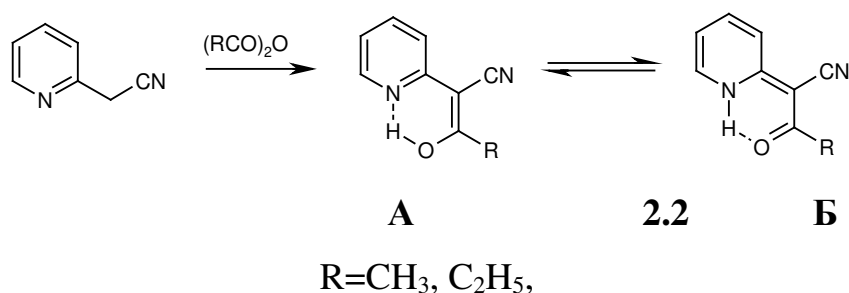
R = Alk, Ar, Het; ¹R = Alk, Ar; ²R = H, Alk, Ar
X = Cl, RCOO; Y = NH, N(Alk), O, S, CH=CH

2.2. Ацилювання 2-азогетарилацетонітрилів з одним атомом Нітрогену в циклі

Вперше реакцію ацилювання азоліацетонітрилів було проведено для 2-бензтіазоліацетонітрилу при нагріванні в 5-кратному надлишку ацетангідриду [8], що привело до утворення 2-ацетил-2-бензотіазоліацетонітрилу.

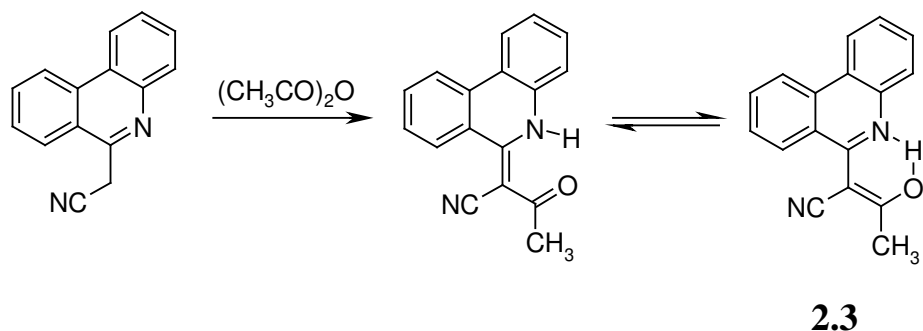


В роботі [13] було досліджено швидкість взаємодії 2-піридилацетонітрилу з ацалюючими агентами, на прикладі, ангідридів карбонових кислот. Було встановлено, що швидкість протікання реакції значно залежить від температури проведення реакції ацилювання. Проведення реакції за нормальних умов призводить до повільного ацилювання ціанометильного фрагменту гетеросистеми, а продукти реакції **2.2** характеризуються низькими виходами. За високих температур відбувається прискорення швидкості реакції та значне підвищення виходу кінцевих продуктів. Не зважаючи на різні умови проведення реакції було виділено лише С-ацилпохідні.



Структура ацилпохідних **2.2** передбачає можливість міграції протону ОН-групи енольної форми до піридинового атома Нітрогену що було підтверджено існуванням двох таутомерів(А та Б), Співвідношення таутомерних форм залежить від умов протікання реакції.

Аналогічна ситуація прослідковується при ацилюванні 6-ціанометилфенантридину **2.3** [2]. Було встановлено, що утворюються лише С-ацилпохідні, які також можуть існувати в двох таутомерних формах, що підтверджено даними ПМР-спектроскопії

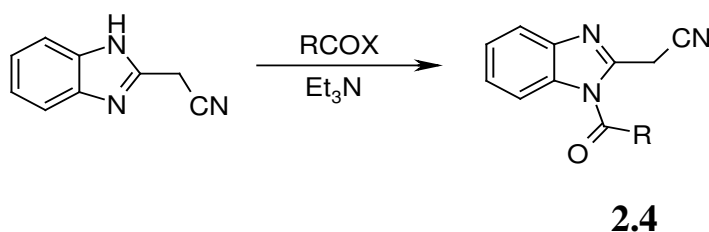


2.3. Ацилювання 2-ціанометилбензімідазолу

Введення ще одного атома Нітрогену до гетеросистеми призводить до зміни складу продуктів ацилювання. Так, ацилювання 2-ціанометилбензімідазолу в ряді випадків може призводити до утворення ацальованих продуктів по атому Нітрогену бензімідазольного циклу (N-ацилпохідні).

У роботі [5] розглянуто селективність синтезу ацилпохідних 2-ціанометилбензімідазолу та вивчено перегрупування N-ацилпохідних в С-ацилпохідні.

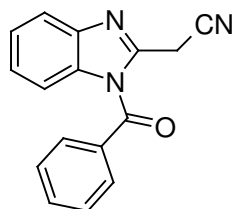
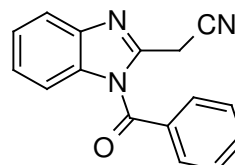
Відмічено, що ацилювання 2-ціанометилбензімідазолу ангідридами та хлороангідридами карбонових кислот в бутан-2-оні при 40-50 °С, в присутності триетиламіну в якості основного компонента, приводить до утворення N-ацилпохідного **2.4** [5].



R=CH₃, C₃H₇, Ph, 4-Cl-C₆H₄, 2-CH₃-C₆H₄;

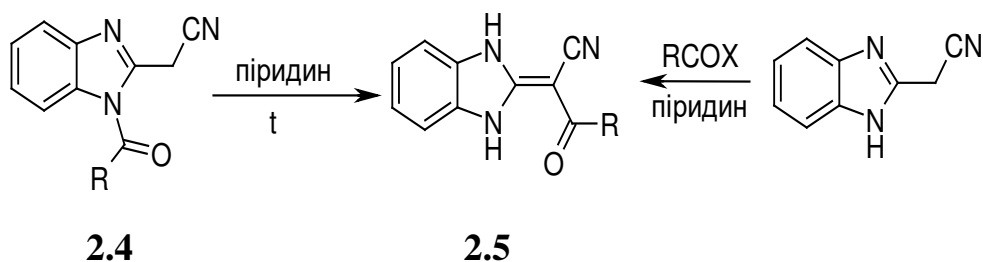
X=Cl, RCOO

Відносно N-ароїлпохідних 2-ціанометилбензімідазолу слід відмітити їх існування у вигляді конформерів **2.4А** та **2.4Б**. За допомогою ПМР-спектроскопії було виявлено що N-ароїлпохідні 2-ціанометилбензімідазолу існують у вигляді конформеру **2.4А**, де протон Н(7) екранований фенільним кільцем.

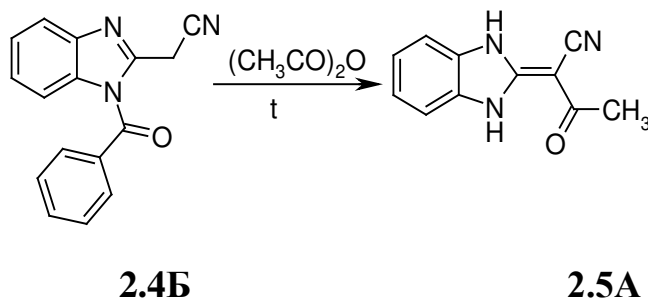
**2.4А****2.4Б**

За звичайних умов N-ацилпохідні 2-ціанометилбензімідазолу стійкі при зберіганні за нормальних умов, але короткочасне нагрівання у піридині призводить до перегрупування з утворенням більш термодинамічно стійких C-ацильованих похідних 2-ціанометилбензімідазолу **2.5**.

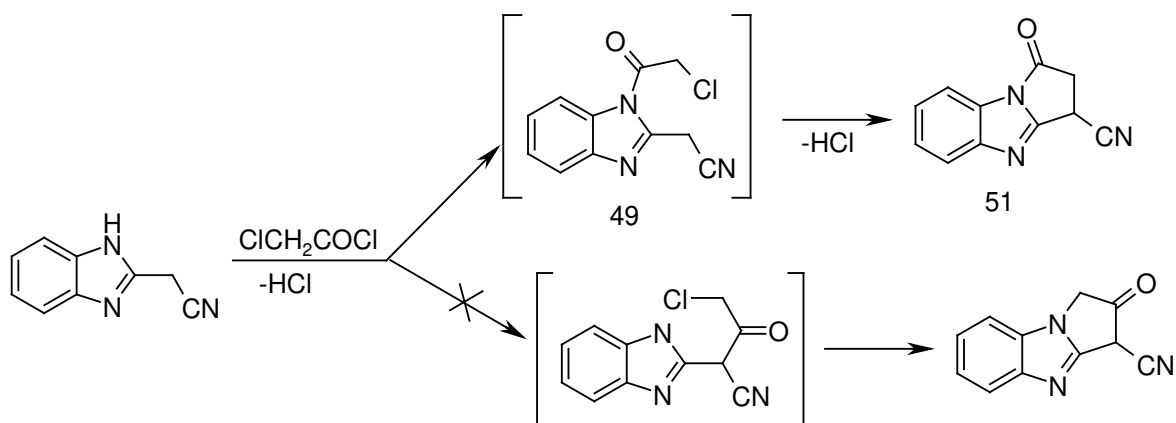
У випадку проведення реакції ацилювання 2-ціанометилбензімідазолу при нагріванні у піридині [5] або при кип'ятінні у ангідридах [3] було виділено N-ацилпохідні 2-ціанометилбензімідазолу **2.5**.

**2.4****2.5**

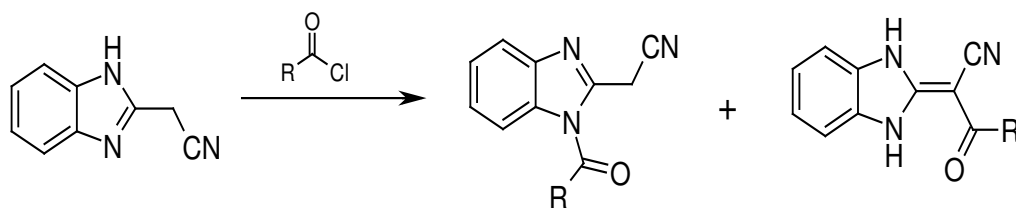
У випадку введення в реакцію ацилювання N-бензоїл-2-ціанобензімідазолу **2.4Б** з оцтовим ангідридом було відмічено утворення C-ацетильного похідного **2.5А** з синхронним відщепленням бензоїльного фрагменту [5].



При взаємодії 2-ціанометилбензімідазолу з хлороацетилхлоридом в етиленгліколі відбувається лише утворення N-ацилпохідного **2.4** з подальшим внутрішньомолекулярним алкілуванням метиленової групи хлорометильним фрагментом [22].

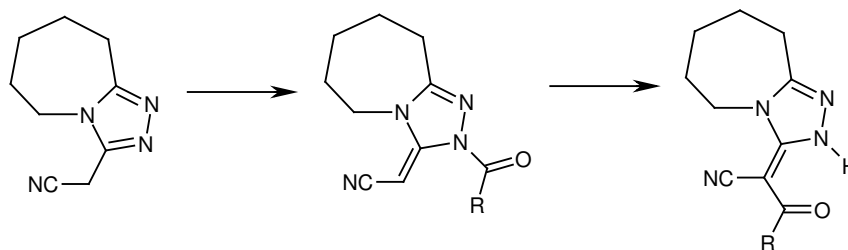


В роботах [4,15] відмічено, що 2-ціанометилбензімідазол в реакціях з галогенангідрідами, які мають замісник в пара-положенні бензольного ядра, та похідними 3-амінопропанової кислоти утворює суміш продуктів, ацильованих по атому Нітрогену гетеросистеми та по метиленовій групі ціанометильного фрагменту.



2.4. Особливості ацилювання 6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепинил-3-ацетонитрилу

Ацилювання 6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепинил-3-ацетонитрилу ангідридами як аліфатичних, так і ароматичних кислот проходить у дві стадії через утворення N-ацилпохідного з перегрупуванням в більш термодинамічне стійке C-ацилпохідне [6].



R = Alk, Ar

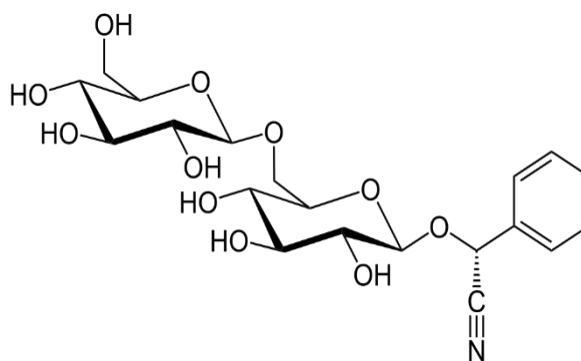
Таким чином, ацилювання 2-азагетарилацетонітрилів може протікати як утворенням N-ацилпохідного так і більш термодинамічного стійкого C-ацилпохідного. Будова продуктів реакції залежить від умов протікання реакції.

Досліджено перегрупування N-ацилпохідних в C-ацилпохідні шляхом міграції ацильного залишку до атома Карбону метиленової групи. У більшості випадків було отримано більш термодинамічні стійкі C-ацилпохідні.

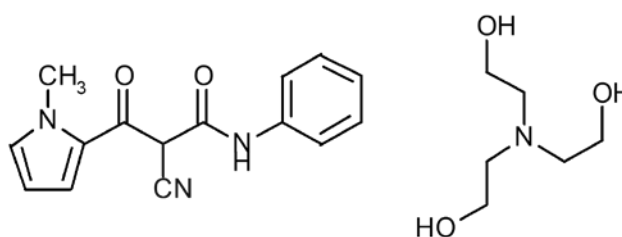
РОЗДІЛ 3

Біологічно активні сполуки, які містять в своєму складі нітрильну групу

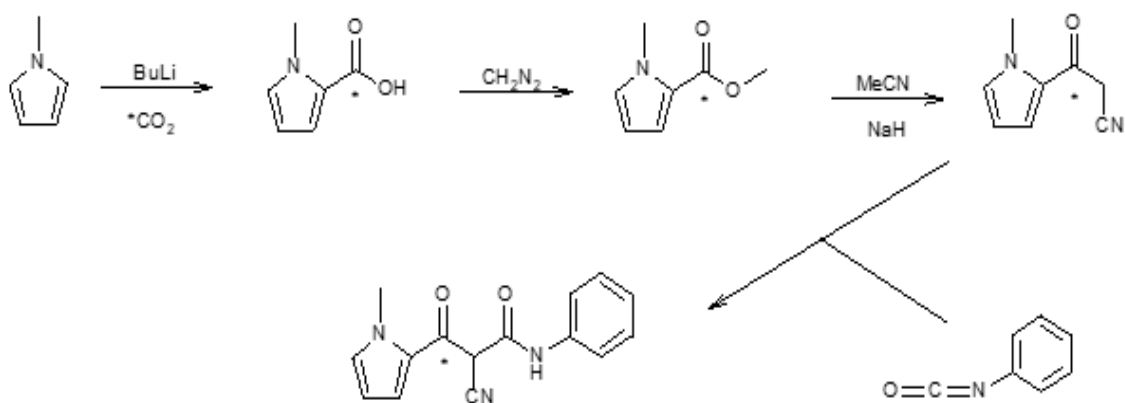
Нітрильна група зустрічається в складі ряду біологічно активних речовин. Прикладом може бути амігдалін [47], який є глікозидом і міститься в кісточках роду сливових (*Prunus*). Застосування в медицині амігдалін не знайшов, але представники «альтернативної» медицини пропонують його під назвою «лаетрил» для лікування онкологічних захворювань.



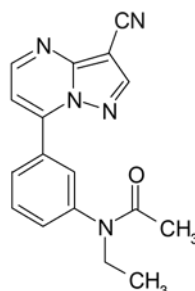
Компанією Novartis було розроблено неопіоїдний анальгетик та нестероїдний протизапальний засіб Prinomide triethanolamine, який містить в своїй структурі ціаногрупу [11].



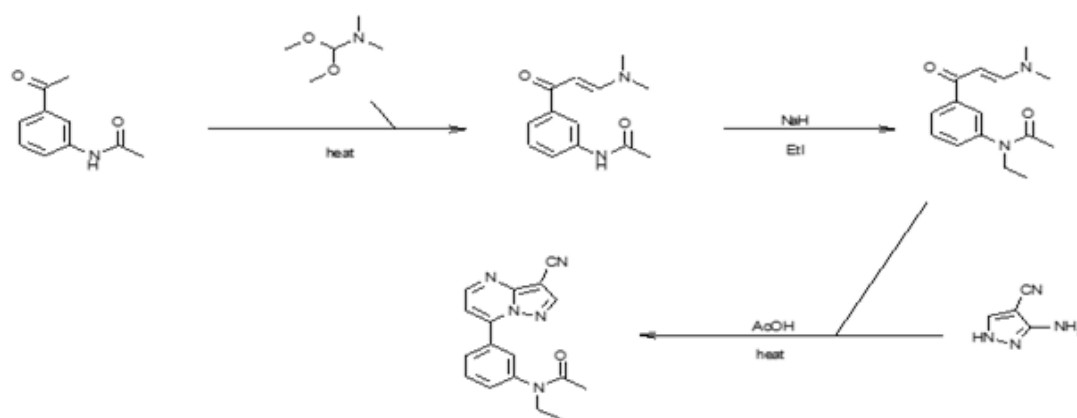
Його синтез можна здійснити з 1-метилпіролу за наступною схемою:



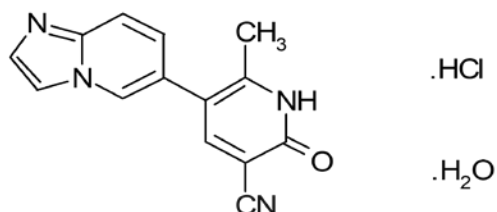
King Pharmaceuticals розробила снодійний засіб залептон, який застосовується при тяжких порушеннях сну [34]:



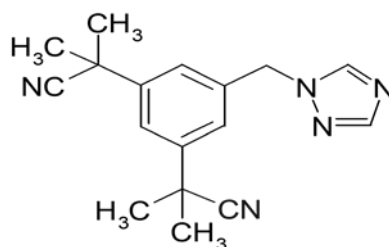
Його синтезують конденсацією N-(3-ацетилфенілацетаміду з диметилформамідом диметилацеталом при температурі кипінні. Отриманий N-[3-[3-(диметиламіно)-2-пропеніл]феніл]ацетамід алкілюють етильодидом в присутності NaH до відповідного N-етильного похідного, яке при взаємодії з 3-амінопіразол-4-карбонітрилом в киплячій оцтовій кислоті приводить до утворення цільового продукту.



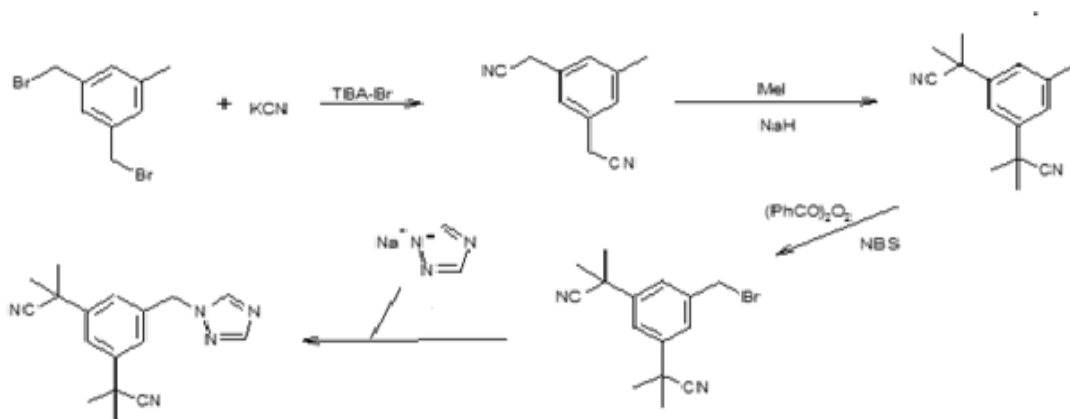
Кардіотонік Olprinone (5-(Imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile hydrochloride monohydrate), який на японському фармацевтичному ринку з 1996 року, також містить в своєму складі ціаногрупу в 3 положенні піридин-2-онового циклу [25].



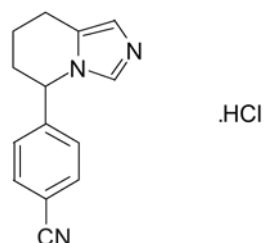
В протираковій терапії, а саме при лікуванні раку молочної залози знайшов застосування диціановмістний препарат анастразол [42].



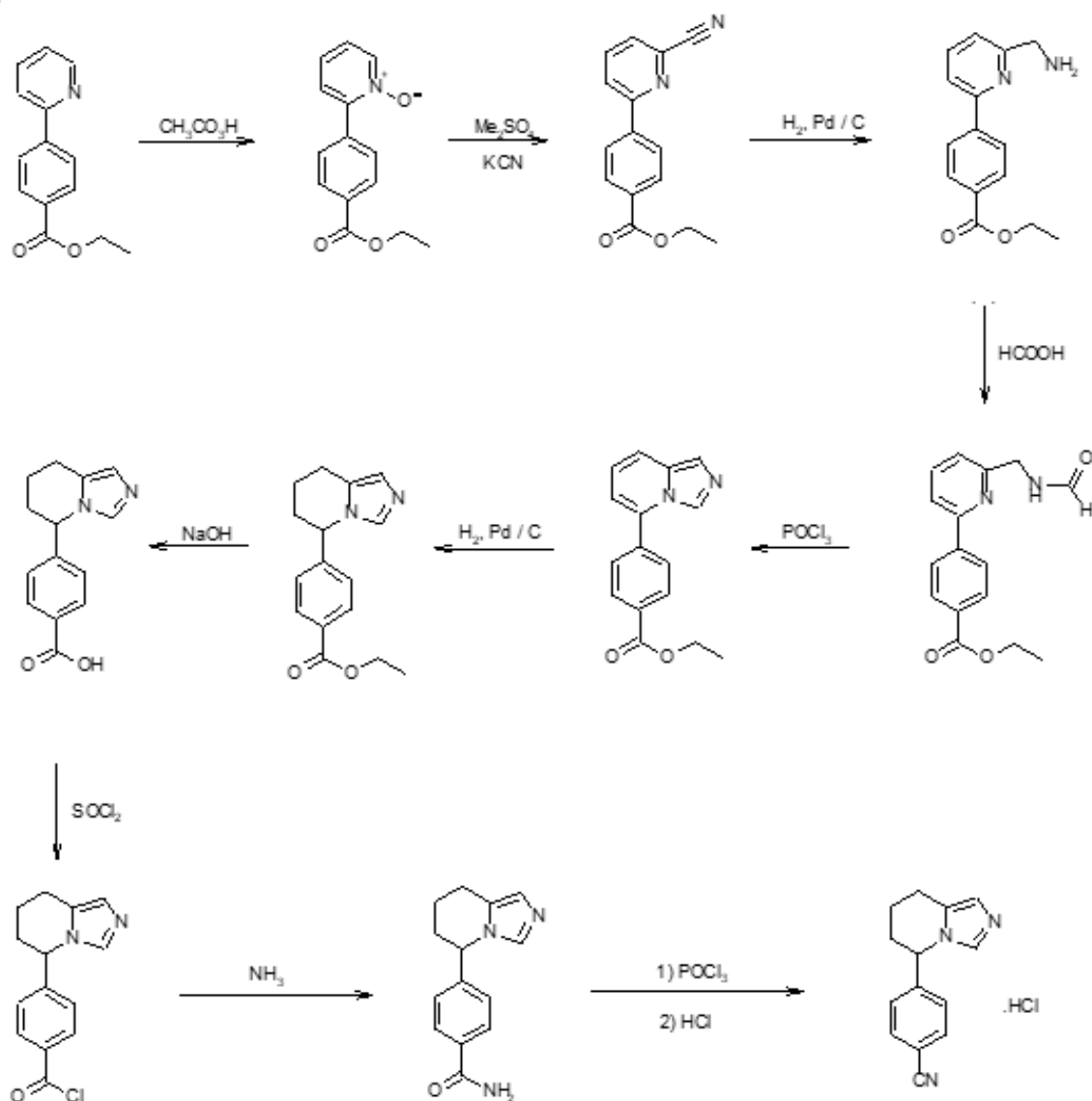
Його синтезують взаємодією 1,3-дибромомезетилену з калій ціанідом в присутності тетрабутиламоній броміду. Утворений 2,2'-(5-метил-1,3-фенілен)біс(ацетонітрил) метилують йодометаном в NaH у ДМФА, а одержаний 2,2'-(5-метил-1,3-фенілен)біс(2-метилпропіонітрил) бромують N-бромосукцинімідом (NBS) за присутності пероксиду бензоїлу в CCl₄. Отримане бромметильне похідне конденсується на останній стадії з натрій 1,2,4-триазолом у ДМФА.



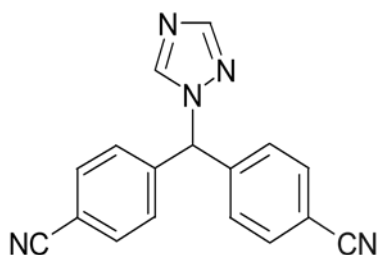
Ще одним протираковим засобом, який є селективним нестероїдним інгібітором ароматази є фадрозол ((±)-4-(5,6,7,8-Tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin-5-yl)benzonitrile monohydrochloride), розроблений компанією Novartis і випускається під торговою маркою Afema.



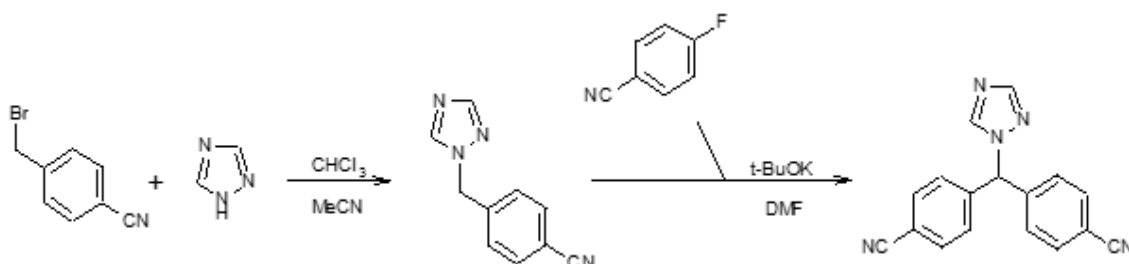
Його багатостадійний синтез представлено на наступній схемі [24,29]:



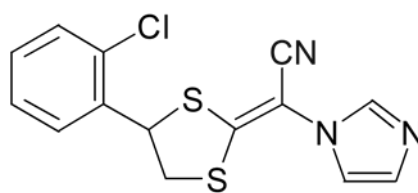
Також для лікування раку молочної залози застосовують летрозол (Novartis), який також є нестероїдним інгібітором ароматази [19,30].



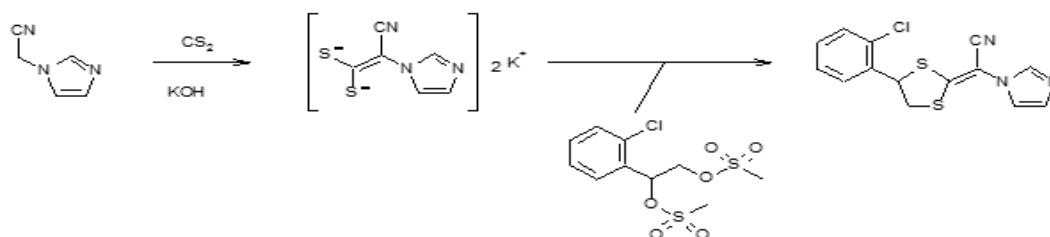
Синтез летрозола здійснюють реакцією 4-бромометилбензонітрилу з 1,2,4-триазолом, що приводить до утворення 1-(4-ціанофеніл)метил-1,2,4-триазолу, який обробляють 4-фторбензонітрилом за присутності калій трет-бутоксиду у ДМФА за наступною схемою:



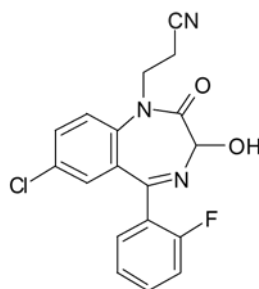
Ланоконазол є протигрибковим препаратом.



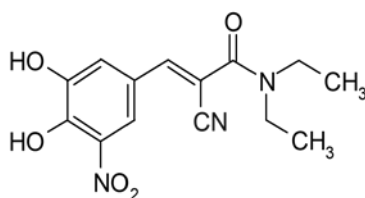
Його синтез здійснюють на основі 2-(1-імідазоліл)ацетонітрилу за наступною схемою [44,45,32,46]:



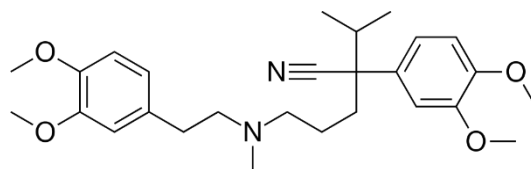
Cinolazepam, який продається у світі під торговою маркою Gerodorm, є анксиолітиком, седативним та релаксантичним засобом. Основне застосування – снодійний засіб [9,26].



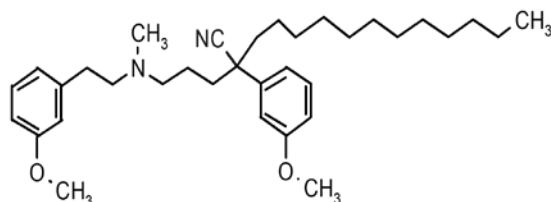
Entacapone, який продається під торговою маркою Comtan застосовується для лікування хвороби Паркінсона [20,39].



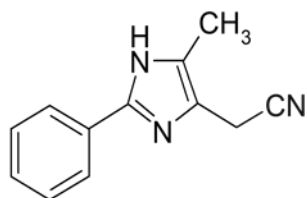
Верапаміл також містить в своєму складі нітрильну групу і застосовується для лікування високого артеріального тиску [49].



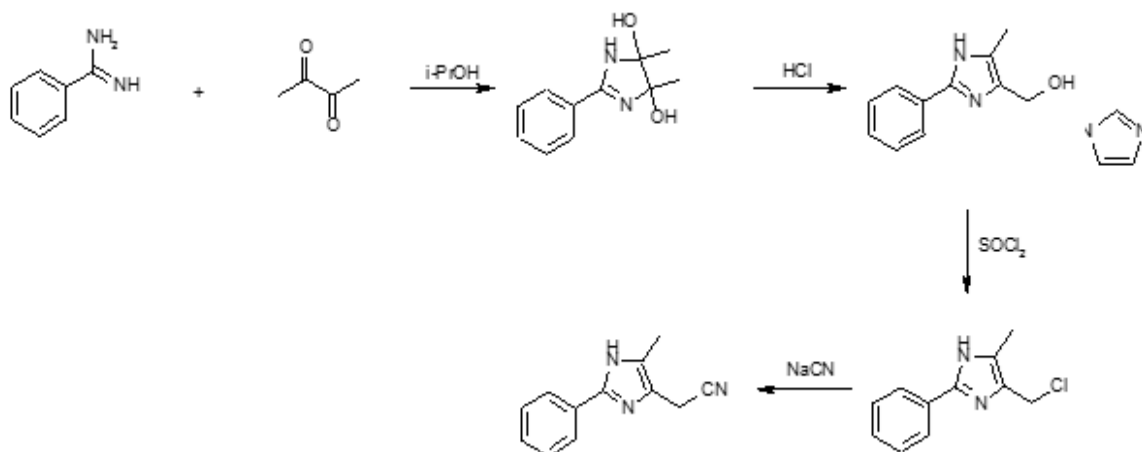
Аніпаміл застосовується як блокатор кальцієвих каналів і є більш ефективним аритмічним препаратом ніж верапаміл [48,43,27].



Mefenidil, розроблений компанією Ortho-McNeil, знайшов застосування при лікуванні гіпертонії і є судинорозширювальним засобом.



Його синтез здійснюють на основі бензамідину за наступною схемою [33,28]:



Отже, ряд ціановмісних похідних газаетарильних систем проявляють широкий спектр біологічної активності, тому пошук нових похідних, які містять в своєму складі нітрильну групу є актуальним.

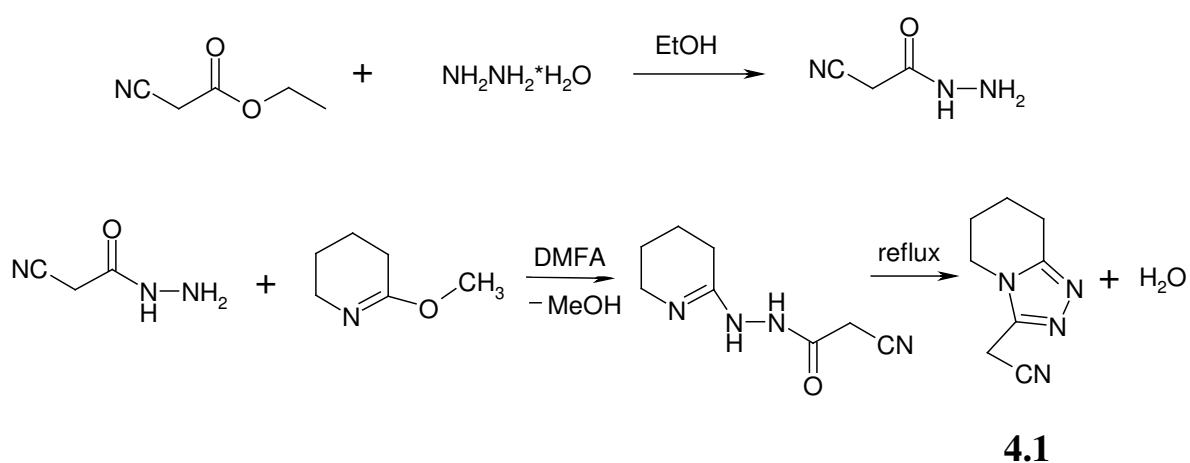
РОЗДІЛ 4

Взаємодія похідних карбонових кислот з 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іацетонітрилом

4.1. Синтез 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іацетонітрилу

Раніше [6] було відмічено, що ацилювання 6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепініл-3-іацетонітрилу ангідридами та хлорангідридами карбонових кислот в залежності від умов реакції та природи ацилюючого агента призводить до утворення як *N*-ацилпохідних так і *C*-ацилпохідних. Нашим завданням було встановити чи будуть відмічатись відмінності протікання реакції ацилювання при зменшенні поліметиленового компоненту при переході від азепінового до піперидинового циклу в гетеросистемі на прикладі 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]піридин-3-іацетонітрилу та зробити припущення, чим це може бути викликано.

5,6,7,8-Тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]піридин-3-іацетонітрил **4.1** був синтезований за такою схемою:



На першому етапі було синтезовано ціанооцтовий гідрозид шляхом змішування еквімолярних кількостей гідрозин-гідрату та етилціаноетаноату в 150 мл етанолу при перемішуванні. Гідрозид ціаноетанової кислоти випадає в вигляді крупнокристалічного білого осаду ($t_{пл} = 110^{\circ}\text{C}$), який відфільтровують і після промивання на фільтрі послідовно етанолом та гексаном висушують. Для наступних синтезів гідрозид використовували без перекристалізації.

5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрил 4.1.
 синтезовано з 30 г ціанооцтового гідрозиду 37 мл валеролактимного етеру (0,32 моль) нагріванням в 5 мл ДМФА. Суміш кип'ять півтори години та охолоджують. Утворений білий, кристалічний осад відфільтровують. Вихід реакції склав 73%, $t_{пл} = 145^{\circ}\text{C}$.

Спектральні характеристики 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрилу наведено на рис. 4.1. Чотирьом протонам у 3, 4 положеннях метиленової компоненти гетеросистеми відповідає 2 мультиплети із хімічним зсувом 1,8 м.д. Решта 4 протони в 1 та 5 положеннях резонують при 3,8 та 2,7 м.д. відповідно. Два протони ціанометильної групи резонують в області 4,3 м.д.

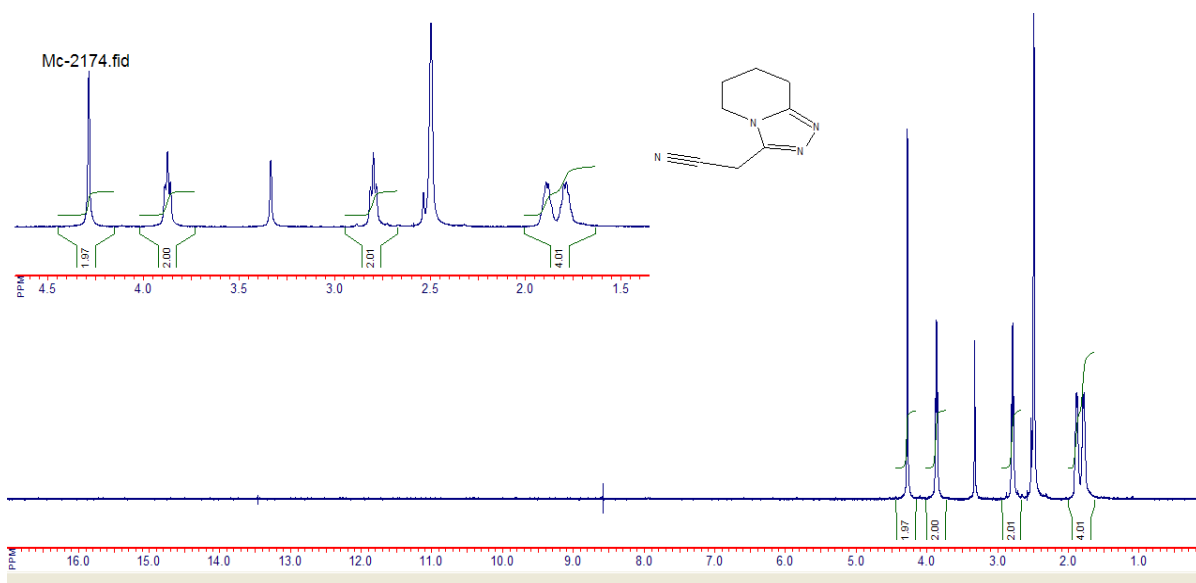
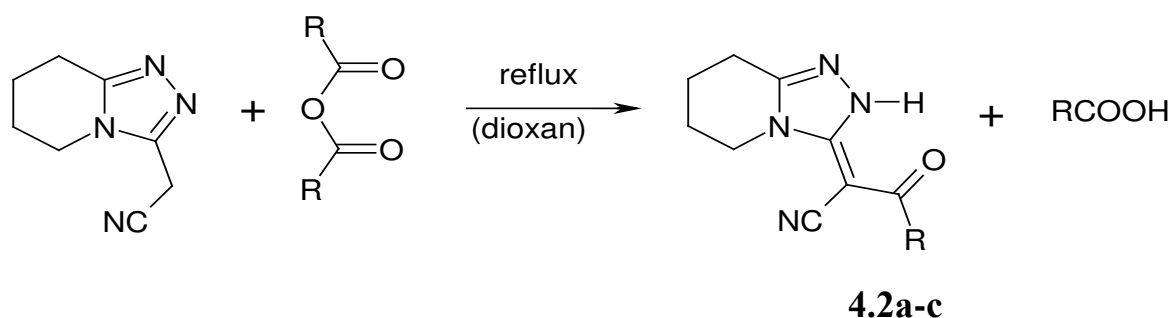


Рис. 4.1. Спектр ПМР сполуки 4.1.

4.2. Взаємодія 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іацетонітрил з ангідридами кислот

5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іацетонітрил **4.1** було введено в реакцію з ангідридами аліфатичних кислот та 4-заміщеними ароїлхлоридами. Принципова відмінність в хімічній будові ацилюючих агентів передбачає два відмінні шляхи проведення процесу.

Ацилювання 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іацетонітрилу ангідридами кислот проводили без додаткових розчинників з 10% надлишком ацилюючого агента протягом 1-1,5 годин за температури 130-150 °С.



R= a) CH₃; b) CH₃CH₂; c) CF₃.

Всі отримані продукти реакції ацилювання лише С-ацिलाхідними (рис. 4.2). Не виключено, що на першій стадії утворювались і N-ацилпохідні але при дії високої температури відбувається міграція ацильної групи в на метиленову.

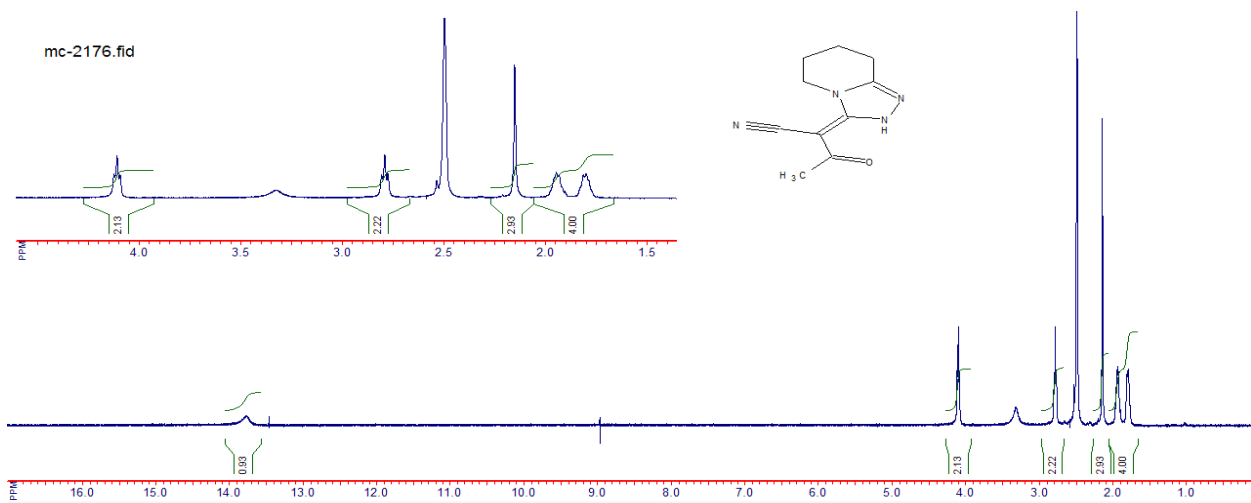


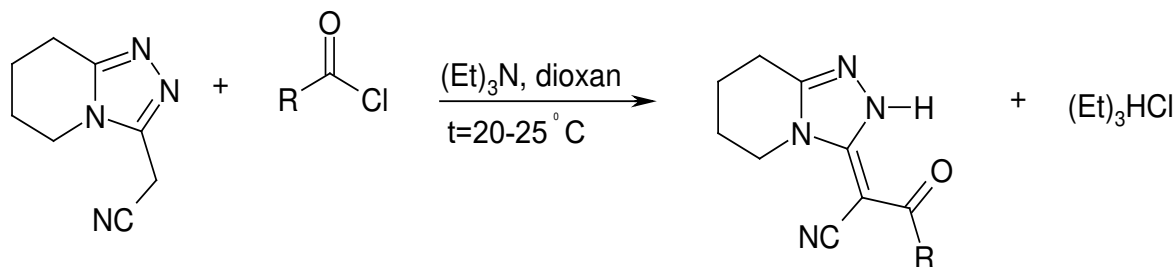
Рис. 4.2. Спектр ПМР сполуки 4.2а.

Для визначення впливу температури на перебіг реакції нами було проведено ряд синтезів за кімнатної температури та при охолодженні (для CF_3). Ацилювання 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрилу ангідридами кислот проводили в діоксані з 10% надлишком ацилюючого агенту протягом 1-2 годин за кімнатної температури. Але як і в першому випадку було виділено лише продукти ацилювання по метиленовій групі **4.2 а-с**.

Таким чином було встановлено, що ацилювання 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрилу ангідридами кислот не залежить від температури протікання реакції.

4.3. Взаємодія 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрил з хлорангідридами кислот

Ацилювання 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрилу хлорангідридами кислот проводили змішуванням еквімолярних кількостей реагентів в 50 мл безводного діоксану в присутності триетиламіну.



4.3 а-f

R= а) C_6H_4 ; б) 4- FC_6H_4 ; в) 4- ClC_6H_4 ; д) 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$;
е) 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$; ф) 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$;

У випадках використання в якості ацилюючої компоненти 4-хлор-, 4-фтор-, 4-нітро-, 4-метил-, 4-метоксихлорангідридів бензойної кислоти виділено лише С-ацилшпохідні (у спектрі ПМР присутній сигнал протону, що резонує при 14,5 м.д., і відповідає протону водневого зв'язку в хелатованому кільці (див. рис. 4.3).

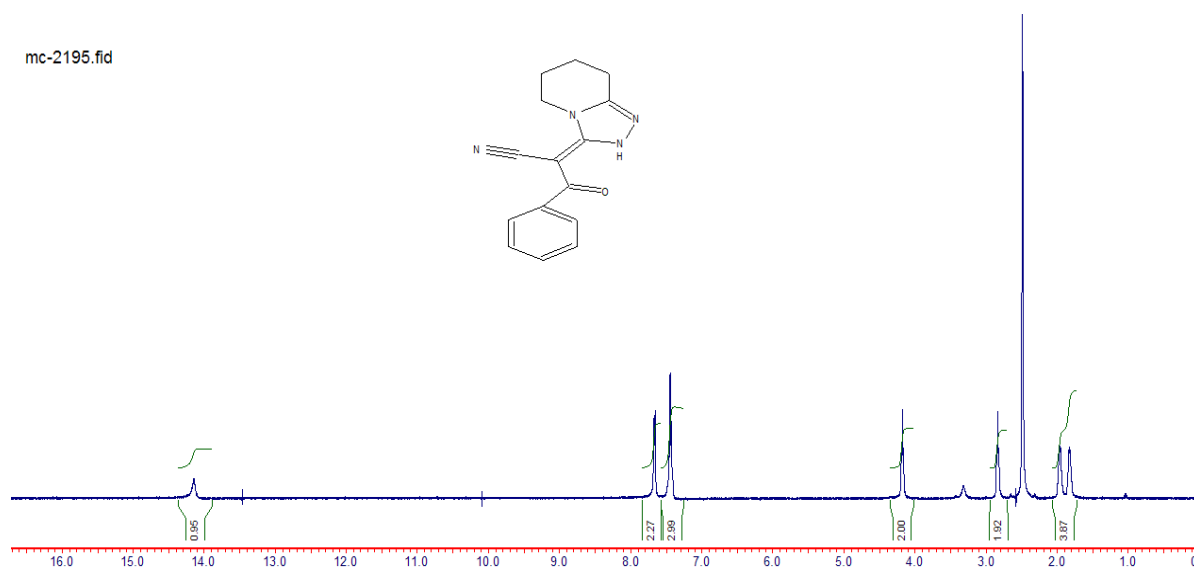


Рис. 4.3. Спектр ПМР сполуки 4.2а

При ацилюванні 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрилу бензоїлхлоридом у співвідношенні 1:1,1. було виділено С-ацильоване похідне забруднене діацильованим N,C-похідним у співвідношенні 4:1 (див. рис. 4.4).

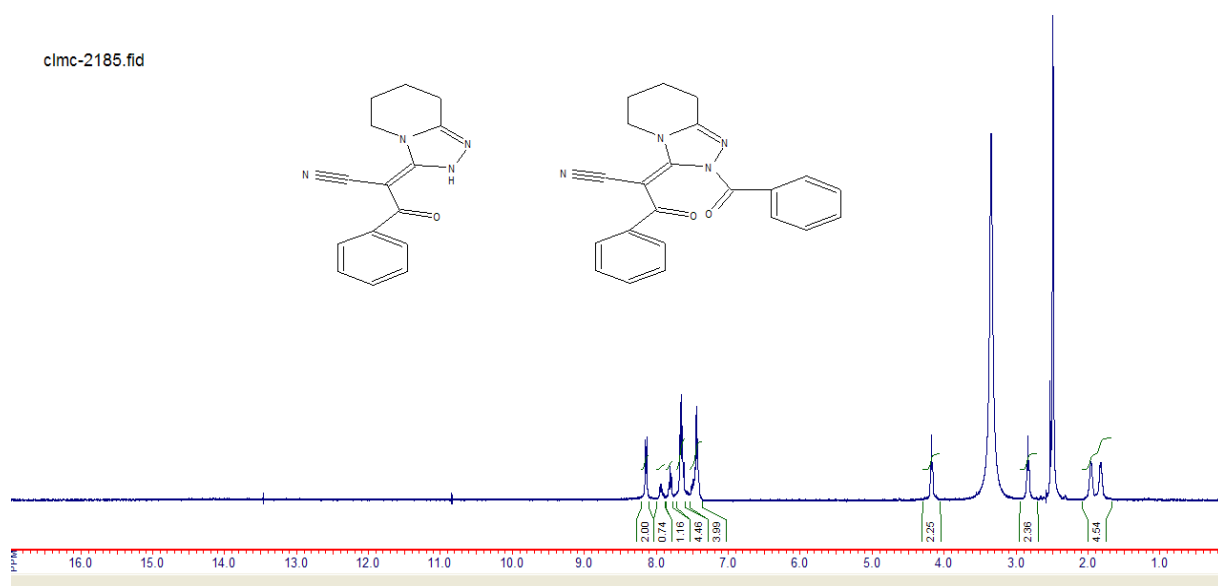
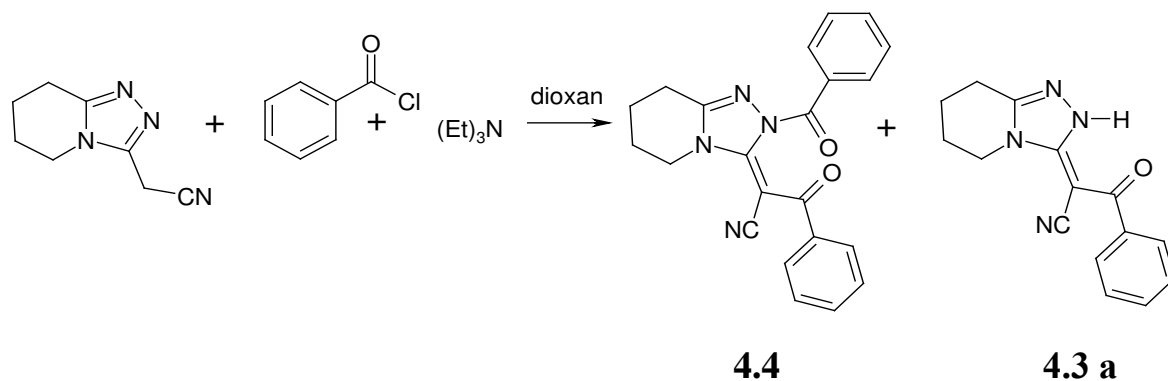


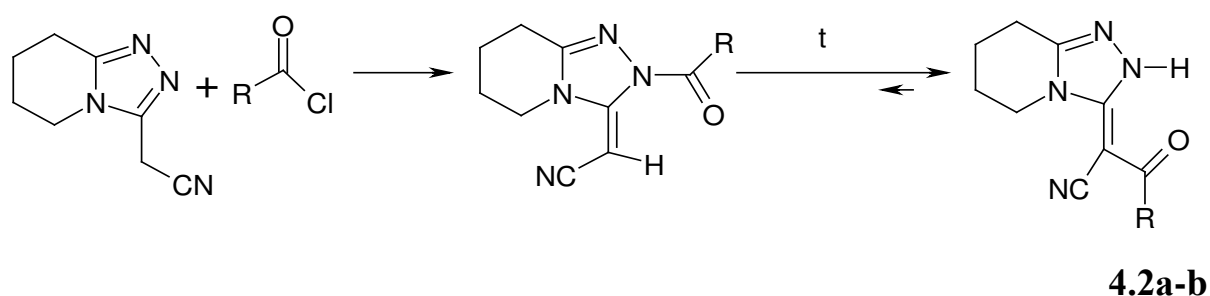
Рис. 4.4. Спектр ПМР суміші ацилпохідних бензойної кислоти.

Проведення цієї ж реакції при недостатці ангідриду (1:0,9) призвело до аналогічного результату - співвідношення продуктів майже не змінилось 4,1:0,9

– С-ацильований продукт та диацильований N,C. Наявність N,C-диацильпохідного підтверджено результати хромато-мас-аналізу, за рахунок виявлення аніону з $M_r = 374$. Перекристалізація призводить до виділення монопохідного, що підтверджено даними ПМР-спектроскопії та підвищенням температури плавлення до 210°C .



Авторами [6] були синтезовані декілька N-ацилпохідних при взаємодії з хлорангідрідами оцтової та пропанової кислот. Нами була здійснена спроба синтезу на холододу, при 12°C , у діоксані, але знов були виділені лише С-ацилпохідні.



Тому для синтезу N-ацилпродукту нами було використано хлороангідрід третбутанкарбонової кислоти, який буде створювати стеричні ускладнення. Синтез проводили при 13°C у діоксані. В результаті було отримано суміш С-ацил та N-ацильований продуктів, що підтверджено даними ПМР-спектроскопії (рис. 4.5.).

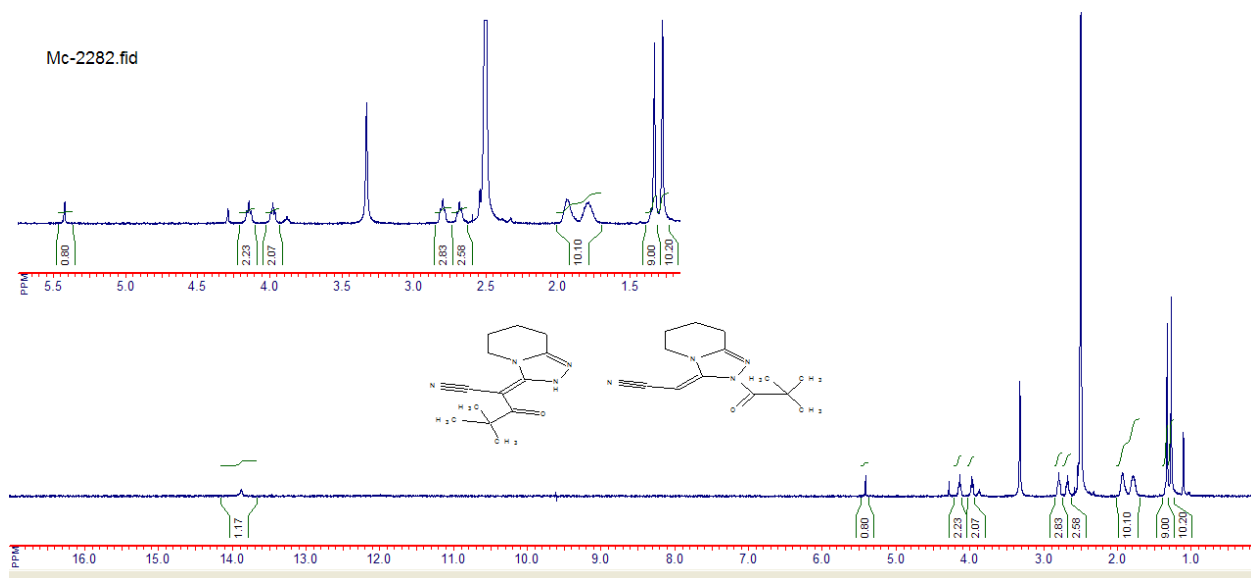
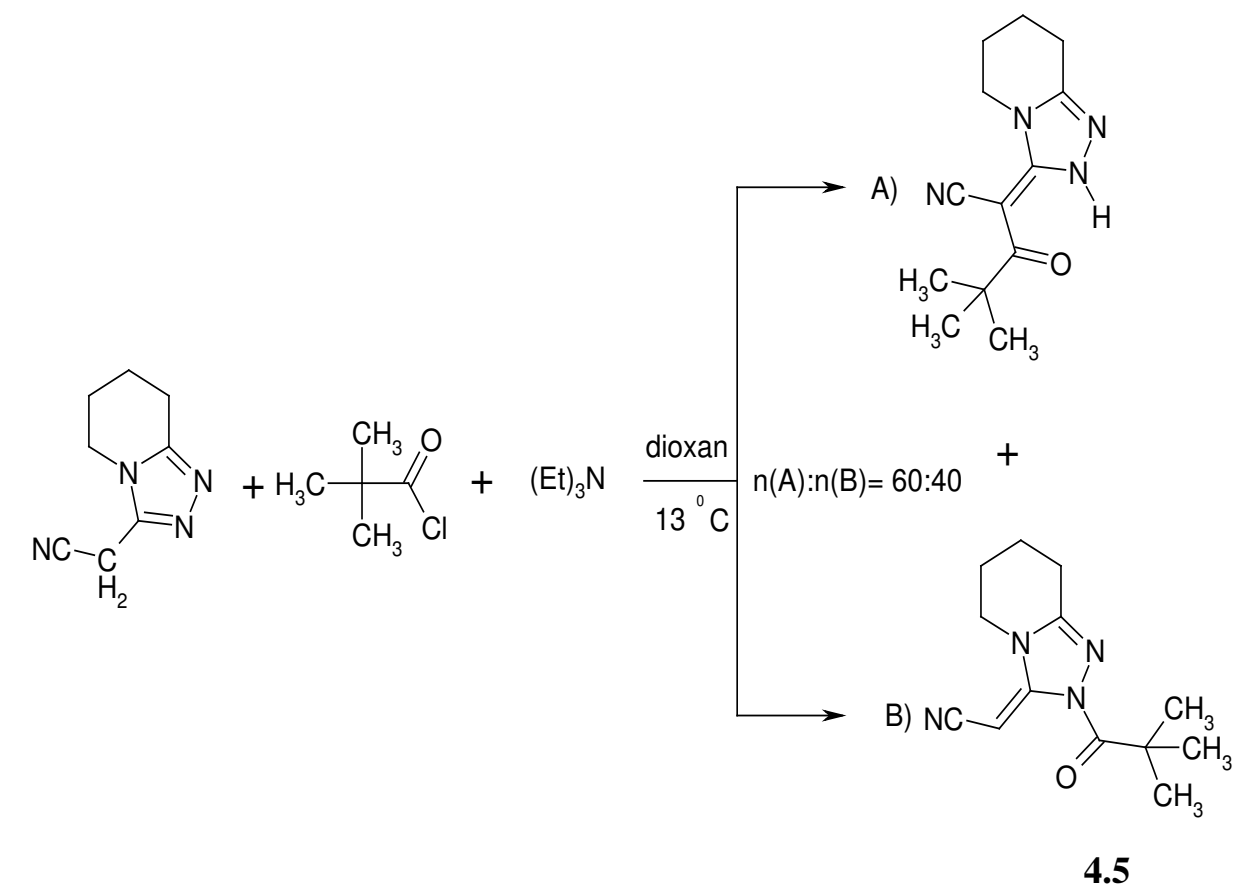
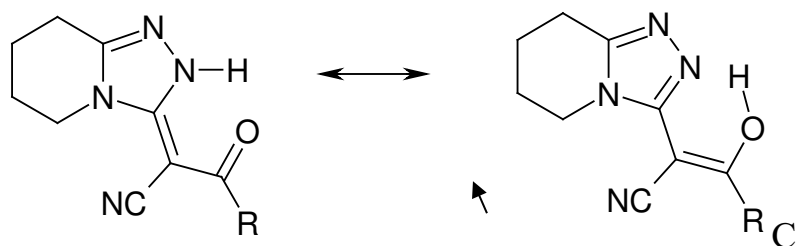


Рис. 4.5. Спектр ПМР суміші 2-х ізомерів.

Чому майже завжди реакція ацилювання іде по атому Карбона ацетонітрильної групи? Ми зробили припущення, що така структура - більш

стабільна з точки зору теорії резонансу. Важливу роль в стабільності С-ацилпохідного вносить резонансна структура (С), яка досить стабільна завдяки гіперкон'югативному ефекту спряженого подвійного зв'язку $C=C$ з гетероциклом. Про це свідчить положення окисен-нітрогенового протону при 14,5 м.д.



4.4. Експериментальна частина

Експериментальні дослідження були виконані у хімічних лабораторіях на базі науково-виробничого підприємства «Укроргсинтез». Спектри ЯМР ^1H записані на приладі Bruker DPX-400, розчинник $\text{DMSO-}d_6$, внутрішній стандарт ТМС. Хімічні зсуви повідомляються в одиницях на мільйон з використанням шкали δ .

Синтез гідразиду ціаноетанової кислоти. До розчину гідразин-гідрату (0,50 моль) в 150 мл етанолу при перемішуванні приливають етилціаноetanoат (0,45 моль). Перемішують протягом 30 хв до випадання білих кристалів цільового продукту і залишають на ніч. Після охолодження гідразид фільтрують, промивають етанолом, гексаном та сушать. Вихід продукту: 92%. $T_{\text{пл}} = 110^\circ\text{C}$.

Синтез 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[4,3-а]піридин-3-іацетонітрилу (4.1). Суміш 30 г гідразиду ціаноетанової кислоти (0,303 моль) в 50 мл безводного ДМФА та 37 мл валеролактимного етеру (0,32 моль) нагрівають з оберненим холодильником. Після кип'ятіння протягом 1,5 години охолоджують та до утвореної желеподібної суміші додають 50-60мл МТБЕ та залишають на одну годину. Утворений білий, кристалічний осад відфільтровують та промивають МТБЕ. Вихід: 35,5 г (73%), $T_{\text{пл}} 144-145^\circ\text{C}$.

Синтез 3-гідрокси-1-(5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[4,3-а]піридин-3-іл)бут-2-енітрилу (4.2 a). Еквімолярні кількості оцтового ангідриду та 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[4,3-а]піридин-3-іацетонітрилу (0,01 моль) нагрівають до кипіння протягом 2 годин. Після охолодження розтирають утворену масу в ізопропанолі. Осад відфільтровують та промивають ізопропанолом. Білі кристали $T_{\text{пл}} = 221-223^\circ\text{C}$. Вихід: 71 %. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm): 1.8 (4H, м, CH_2), 2.7 (2H, м, CH_2), 3.8 (2H, м, CH_2), 2.2 (3H, с, CH_3), 14.2 (1H, с, $\text{N}\cdot\text{HO}$).

Синтез 3-гідрокси-1-(5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]тріазоло[4,3-а]піридин-3-іл)пент-2-енітрилу (4.2 b) аналогічний синтезу 4.2a. Сірі кристали, $T_{\text{пл}} = 205-209^\circ\text{C}$. Вихід: 51%. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm): 1.1 (3H, т, CH_3), 2.0

(4H, м, CH₂), 2.5 (2H, м, CH₂), 3.1 (2H, м, CH₂), 4.0 (2H, м, CH₂), 14.5 (1H, s, N·HO).

Синтез *4,4,4-трифлюоро-3-гідрокси-1-(5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)бут-2-еннітрилу (4.2 с)*. аналогічний сполуці **4.2 а**. коричневі кристали, $T_{пл} = 288-290^{\circ}\text{C}$. Вихід: 81%. ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1.8-2.0 (4H, м, CH₂), 2.9 (2H, м, CH₂), 4.1 (2H, м, CH₂), 14.5 (1H, s, N·HO).

Синтез *(3-гідрокси-3-феніл-2-(5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)акрилонітрилу (4.3. а)*. До розчину 0.01 моль 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрилу (4.1) у 50 мл безводного діоксану додають 1.54 мл триетиламіну та поступово краплями при перемішуванні 0,011 моль (1.56г) бензоїлхлориду. Суміш перемішують і залишають на 30-40 хв. Розчинник випаровують у вакуумі, залишок заливають водою, Продукт: біла, кристалічна речовина, $T_{пл} = 208-210^{\circ}\text{C}$. Вихід: 65%. ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1.8 (4H, м, CH₂), 2.7 (2H, м, CH₂), 3.8 (2H, м, CH₂), 7.5 (5H, м, C₆H₅) 14.1 (1H, s, N·HO).

Синтез *(3-гідрокси-3-(4-флюорофеніл)-2-(5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)акрилонітрилу (3.3 b)* аналогічний сполуці **4.3 а**.

Перекристалізують у пропан-2-олі. Продукт – біла, кристалічна речовина. $T_{пл} = 209-211^{\circ}\text{C}$. Вихід: 66%. ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1.8-2.0 (4H, м, CH₂), 2.8 (2H, м, CH₂), 3.9 (2H, м, CH₂), 7.2 (2H, д, C₆H₄), 7.8 (2H, д, C₆H₄), 14.2 (1H, s, N·HO).

Синтез *(3-гідрокси-3-(4-хлорофеніл)-2-(5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)акрилонітрилу (4.3 с)* аналогічно сполуці **4.3 а**. Продукт: світло-жовта, кристалічна речовина, $T_{пл} = 235-240^{\circ}\text{C}$. Вихід: 1.6г, 52%. ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1.8 (4H, м, CH₂), 2.7 (2H, м, CH₂), 3.8 (2H, м, CH₂), 7.2 (2H, д, C₆H₄), 7.8 (2H, д, C₆H₄), 14.2 (1H, s, N·HO).

Синтез *(3-гідрокси-3-(4-метилфеніл)-2-(5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)акрилонітрилу (4.3 d)* аналогічно сполуці **4.3 а**. Продукт - біла, кристалічна речовина, $T_{пл} = 234-235^{\circ}\text{C}$. Вихід: 76%. ¹H ЯМР (400

MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1.8 (4H, м, CH₂), 2.2 (3H, с, CH₃), 2.7 (2H, м, CH₂), 3.8 (2H, м, CH₂), 7.2 (2H, д, C₆H₄), 7.8 (2H, д, C₆H₄), 14.3 (1H, s, N·НО).

Синтез (3-гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-2-(5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)акрилонітрилу (4.3 e) аналогічно сполуці 4.3 а. Продукт – біло-жовта, кристалічна речовина, $T_{пл} = 223-224^\circ\text{C}$. Вихід: 74%. ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1.8-2.0 (4H, м, CH₂), 2.7 (2H, м, CH₂), 4.1 (2H, м, CH₂), 3.9 (3H, с, OCH₃), 7.2 (2H, д, C₆H₄), 7.8 (2H, д, C₆H₄), 14.2 (1H, s, N·НО).

Синтез (3-гідрокси-3-(4-нітрофеніл)-2-(5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)акрилонітрилу (4.3 f) аналогічно сполуці 4.3 а. Продукт: жовта, кристалічна речовина, $T_{пл} = 260-261^\circ\text{C}$. Вихід: 48%. ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 1.8-2.0 (4H, м, CH₂), 2.8 (2H, м, CH₂), 3.8 (2H, м, CH₂), 7.4 (2H, д, C₆H₄), 7.7 (2H, д, C₆H₄), 14.3 (1H, s, N·НО).

РОЗДІЛ 5

Прогноз фармакологічних властивостей похідних 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3- іацетонітрилу

Прогнозування фармакологічних властивостей нових похідних було здійснено за допомогою комп'ютерної програми Prediction of Activity spectra for Substances. Встановлено, що синтезовані сполуки з високою ймовірністю можуть проявляти активності nicotinic alpha-6-beta-3-beta-4-alpha-5 receptor antagonist, alopecia treatment, gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor, antimetastatic, antineurotic HIV attachment inhibitor, acetylcholine neuromuscular blocking agent.

Таблиця 5.1

Залежність фармакологічної активності синтезованих сполук від їх будови

Фармакологічна властивість	3.1	3.2 a	3.2 b	3.2 c	3.3 a	3.3 b	3.3c	3.3 c	3.3 e	3.3 f
Nicotinic alpha-6-beta-3-beta-4-alpha-5 receptor antagonist	60.9	41.7	34.8	38.1	65.0	46.1	51.8	50.0	47.2	-
Alopecia treatment	57.9	52.2	46.6	44.9	53.8	39.8	39.8	47.5	36.8	-
Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor	-	87.9	62.3	46.7	-	-	41.4	-	58.9	-
Antimetastatic	-	-	57.8	-	-	-	-	-	-	-
Antineurotic	52.7	40.6	-	46.5	58.7	70.3	67.3	60.1	67.1	-
HIV attachment inhibitor	-	48.9	46.9	48.0	51.3	51.1	48.3	48.1	47.0	-
Acetylcholine neuromuscular blocking agent	45.4	-	-	-	49.2	32.4	51.2	53.7	55.0	-

Прогнозування можливої токсичності було здійснено за допомогою програми GUSAR Online

Таблиця 5.2

Гостра токсичність та класи токсичності синтезованих сполук

Сполука	Rat IP LD ₅₀ , mg/kg	Rat IV LD ₅₀ , mg/kg	Rat Oral LD ₅₀ , mg/kg	Rat SC LD ₅₀ , mg/kg
	Classification	Classification	Classification	Classification
3.1	50,170	56,470	140,600	141,000
	Class 3	Class 4	Class 3	Class 3
3.2 a	63,610	72,440	197,000	152,800
	Class 3	Class 4	Class 3	Class 4
3.2 b	124,000	56,410	268,300	220,100
	Class 4	Class 4	Class 3	Class 4
3.2 c	199,300	122,100	186,200	199,400
	Class 4	Class 4	Class 3	Class 4
3.3 a	131,000	41,590	400,200	802,300
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4
3.3 b	192,800	49,600	323,400	216,600
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4
3.3 c	222,400	41,820	309,400	717,200
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4
3.3 d	199,300	40,770	308,500	303,100
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4
3.3 e	126,900	54,410	576,000	199,300
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4
3.3 f	298,100	92,610	317,600	187,300
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4

Виявлено, що всі синтезовані сполуки, не залежно від шляху введення, належать до 3-4 класів токсичності. При внутрішньочеревному шляху введення токсичність сполук коливається в межах від 50,17 до 298,100 мг/кг, при внутрішньовенному введенні в межах 40,770 – 122,10 мг/кг, при оральному шляху введення в межах 140,600– 576,000 мг/кг а при підшкірному — від 141,000 до 802,300 мг/кг.

За допомогою пакету програм ACDLABS було визначено коефіцієнти ліофільності та біоконцентрації. Отримані дані (табл. 5.3) вказують, що сполуки мають низку ліофільність і можуть легко проникати крізь мембрану в клітину та не здатні до біоконцентрації.

Коефіцієнти ліофільності та біоконцентрації синтезованих сполук

Сполука	LogP	LogBCF
3.1	-0.44 ± 0.61	1.1 ± 1.0
3.2 a	0.35 ± 0.66	0.0 ± 1.0
3.2 b	0.88 ± 0.66	0.4 ± 1.0
3.2 c	3.20 ± 1.13	1.8 ± 1.0
3.3 a	1.89 ± 0.71	0.7 ± 1.0
3.3 b	1.95 ± 0.76	0.9 ± 1.0
3.3 c	2.58 ± 0.71	1.3 ± 1.0
3.3 d	2.35 ± 0.71	1.1 ± 1.0
3.3 e	1.97 ± 0.72	1.0 ± 1.0
3.3 f	1.22 ± 1.00	0.7 ± 1.0

Похідні 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрилу є перспективними для подальшого фармакологічного синтезу, оскільки в умовах *in silico* було виявлено що синтезовані сполуки можуть проявляти з високою ймовірністю наступні активності: nicotinic alpha-6-beta-3-beta-4-alpha-5 receptor antagonist, alopecia treatment, gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor, antimetastatic, antineurotic HIV attachment inhibitor, acetylcholine neuromuscular blocking agent. Крім того всі синтезовані сполуки, не залежно від шляху введення, належать до 3-4 класів токсичності та можуть легко проникати крізь мембрану клітину і не здатні до біоконцентрації.

ВИСНОВКИ

1. Синтез триазоловмісних ціанометильних похідних може здійснюватись за загальними підходами до формування 1,2,4-триазольного циклу конденсацією активованих амідів та тіоамідів з гідразидом ціаноетанової кислоти.

2. У залежності від умов протікання реакції 2-азагетарилацетонітрилів з ацилюючими агентами можна отримати як С-ацилпохідні по метиленовій групі так і продукти ацилювання по атому Нітрогену гетеросистами. Досліджено перегрупування останніх в С-ацилпохідні, яке описується процесом міграції ацильного залишку.

3. Встановлено, що ацилювання 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-илацетонітрилу може приводити до утворення продуктів ацилювання по активній метиленовій групі, так і по атому Нітрогену гетеросистеми. Продукти С-ацилювання є більш термодинамічно стійкі.

4. В умовах *in silico* досліджено, що отримані сполуки, не залежно від шляху введення, належать до 3-4 класів токсичності, мають низьку ліофільність і можуть легко проникати крізь мембрану в клітину та не здатні до біоконцентрації.

5. Досліджені сполуки є перспективними для дослідження в напрямку: nicotinic alpha-6-beta-3-beta-4-alpha-5 receptor antagonist, alopecia treatment, gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor, antimetastatic, antineurotic HIV attachment inhibitor, acetylcholine neuromuscular blocking agent.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Воловенко Ю.М. Синтез и свойства 3-амино-2-(2-бензимидазолил)- Δ^2 -пирролизидин-1-она. *Химия гетероциклических соединений*. 1997. №. 7. С. 975 – 978.
2. Бабичев Ф.С., Воловенко Ю.М. Реакция α -цианометильных производных азаетероциклов с ангидридами карбоновых кислот. *Химия гетероциклических соединений*. 1975. №. 7. С. 1005.
3. Воловенко Ю.М., Бабичев Ф.С. Синтез 6-оксипирролотетразолов. *Украинский химический журнал*. 1977. №. 4. С. 557 – 558.
4. Воловенко Ю.М., Шокол Т.В., Бабичев Ф.С. Синтез 2-аминоазин-4-онов на основе N-трифторуксусных аминокислот. *Украинский химический журнал*. 1990. №. 12, т. 56. С. 958 – 960.
5. Воловенко Ю.М., Кутров Г.П., Сидоренко В.Н., Бабичев Ф.С. Ацилирование 2-цианометилбензимидазола. *Доклады Академии наук СССР Серия биологическая*. 1983. №. 10. С. 38 – 40.
6. Макей А.П., Воловенко Ю.М., Назаренко К.Г., Толмачев А.А. Ацилирование 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепин-3-илацетонитрила. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2004. №12. С. 1858 – 1860.
7. Бабичев Ф.С., Патратий В.К., Воловенко Ю.М., Проданчук Н.Г., Синченко В.Г., Немазаній А.Г., Силаева Т.А. Противомикробная активность производных бензимидазоло-[1,2-а]хинолов. *Химико-фармацевтический журнал*. 1989. Вып. 23, №. 7. С. 834 – 836.
8. Borsche W., Doeller W. 2-Quinoxalylpyruvic acid esters and 3-methyl-2-quinoxalylpyruvic acid esters. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. 1938. Vol. 537. P 39 – 52.
9. Schlager LH. Nitron Isomerization in the 1,4-benzodiazepine Series. *Tetrahedron Lett*. 1970 November № (51):4519-20.

10. Browne E.J., Polya J.B. Syntheses of substituted 1,2,4-triazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1962. Vol. 3, №. 4. P. 5149 – 5152.
11. Chaudhuri N. K., Bohdan M. Synthesis of two ¹⁴C-labeled forms of prinomide, a potential anti-inflammatory compound and its hydroxy metabolite, labeled with ¹⁴C. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. 1990 01 March. №. 28, 3. P. 321.
12. Faid Allah H.M., Soliman R. Synthesis and spectra of some triazolo and triazinophthalazines of possible hypotensive activity. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1987. Vol. 24, №. 6. P. 667 – 671.
13. Gutsche C.D., Voges H.V. Acylation and other reactions of 2- and 4-pyridylacetonitrile. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1967. Vol. 32, №. 9. P. 2685 – 2688.
14. Madronero R., Vega S. Synthesis of triazolo[4,3-d], tetrazolo[1,5-a] -and quinazolino[3,2-d] [1,4] benzodiazepines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1978. Vol. 15, №. 7. P. 1127 – 1129.
15. Matei S., Coltea P. Selective acylation of 2-benzimidazolyiacetonitrile with acid chlorides. *Chemischer Informationsdienst*. 1985. Vol. 36, №. 11. P. 995 – 999.
16. Petersen S., Tietze E. Reaktionen Cyclischer Lactimäther mit Acylierten Hydrazinderivaten. *Chemische Berichte*. 1957. Vol. 90, №. 6. P. 909 – 921.
17. Van Der Plas H.C., Jongejan H. Conversion of 4,6-disubstituted pyrimidines into 1,2,4-Triazoles by action of Hydrazine. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*. 1970. Vol. 89, №. 7. P. 680 – 686.
18. Papini P., Checchi S., Ridi M. Sopra alcuni derivati della 3-imido-5-ossopirazolidina e della cian-acetil-idrazina. *Gazzetta chimica Italiana*. 1954. Vol 21. P. 769 – 780.
19. Prous J., Graul A., Castañer J. Letrozole. Aromatase inhibitor. *Drugs of the Future*. 1994. Vol. 19, №. 4. P. 335.

20. Prous J., Rabasseda X., Castañer J.; Entacapone. Adjunctive treatment with L-dopa in Parkinson's disease, COMT inhibitor. *Drugs of the Future*. 1994 July. Vol. 19. №. 7. P. 641.
21. Papini P., Checchi S., Ridi M. Sopra alcuni derivati della 3-imido-5-osso-pirazolidina e della cian-acetil-idrazina. *Gazzetta chimica Italiana*. 1954. Vol 21. P. 769 – 780.
22. Ramiz M.M.M., Elgandour A.H.H., Elagamey A.-G.A. Activated nitriles in heterocyclic synthesis. IV. Reactions with 1-ethoxycarbonyl-4-cyanoacetylthiosemicarbazide. Synthesis of Functionalized Pyridinone and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives. *Journal für Praktische Chemie*. 1988. Vol. 330, №. 4. P. 641 – 646.
23. SHAMS N. A., KADDAH A. M., MOUSTAFA A. H. ChemInform Abstract: REACTION OF 3-HYDRAZINO-6-PHENYLPYRIDAZINES: SYNTHESIS OF S-TRIAZOLO(4,3-B)PYRIDAZINES AND 3-HETEROARYL-6-PHENYLPYRIDAZINES. *Chemischer Informationsdienst*. 1982. Vol. 13, №. 45. P. 317 – 320.
24. Elmoghayar M.R.H., Ghali E.A., Ramiz M.M.M., Elnagdi M.H. Activated Nitriles in Heterocyclic Synthesis, IV. Synthesis of 1,3,4-Thiadiazole Derivatives. *Liebigs Annalen der Chemie*. Vol. 1985, №. 10. P. 1962 – 1968.
25. Browne L. J., C. Gude, H. Rodriguez, R. E. Steele: A Bhatnager Fadrozole Hydrochloride: A Potent, Selective, Nonsteroidal Inhibitor of Aromatase for the Treatment of Estrogen-Dependent Disease. *J Med Chem*. 1991 February. №. 34 (2). P. 725-36.
26. Yamanaka M., Miyake K., Suda S., Ohhara H., [1,2-a]pyridines. I. Synthesis and Inotropic Activity of New 5-imidazo[1,2-a]pyridinyl-2(1H)-pyridinone Derivatives. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1991 Jun. №. 39 (6).
27. Koch, H.; MONOGRAPHS. Cinolazepam. *Drugs of the Future*. 1982, February. Vol. 7. №. 2. P. 98.
28. Castañer, J.; Prous, J.; MONOGRAPHS. Anipamil. *Drugs of the Future*. 1986 March. Vol. 11. №. 3. P. 171.

29. Blancafort, P.; Hillier, K.; Serradell, M.N.; Castañer, J.; MONOGRAPHS. McN-2378. *Drugs of the Future*. 1982 April. Vol . 7. №. 4. P. 262.
30. Pento, J.T.; Prous, J.; Castañer, J.; MONOGRAPHS. CGS-16949A. *Drugs of the Future*. 1989. Vol. 14. №. 9. P. 843.
31. Alpha-heterocycle substituted tolunitriles: Pat. 0236940B1 EP Columbus, Ohio, US Int. Cl.5: C07D 233/56. Appl. No: 87103099.5; Filed:16.09.87; Publ. Date: 22.09.93. P. 15.
32. Antifouling agents containing oxopropionitriles for control of aquatic organisms: Pat. 10 130,107 [98 130,107] Japan Int. Cl. A01N43/78. Appl. No.: 96/283,527; Filed: 25.10.96; Publ. Date: 19.05.98. - c 22.
33. Antimycotic agent and fungicidal agent: Pat. 4,738,976 US Int. Cl. A01N 43/40; A01N 43/50. Appl. No.: 916,653; Filed: Oct. 8, 1986; Publ. Date: Apr. 19, 1988.
34. 2-Aryl-4-cyanomethyl-5-methylimidazoles: Pat. 4,093,811US Int. Cl. CO7D 233/64. Appl. No.: 05/692268; Filed: 06.03.1976; Publ. Date: 06.06.1978;
35. [7-(3-Disubstd. amino)phenyl]pyrazolo[1,5-a]pyrimidines. Pat. 4,626,538 US Int. Cl. A61K 31/505; CO7D 471/04. Appl. No.: 09/636,381; Filed: Aug. 9. 2000; Publ. Date: Jun. 4, 2002.
36. Insecticidal 1,3-thiazole derivatives: Pat. 189,960 US Int. Cl. C07D277/30. Appl. No.: 697,546; Filed: 01.02.85; Publ. Date: 06.08.86. P. 14.
37. Marine antifouling agent: Pat. 95 29,591 Japan Int. Cl. A01N43/78. Appl. No.: 94/114,617; Filed: 28.04.94; Publ. Date: 09.11.95. P. 32.
38. Pesticidal thiazolylcinnamic acid nitrile: Pat. 2,703,542 Int. Cl C07D277/30. Appl. No.: 869,001 Filed: 26.01.77; Publ. Date: 27.07.78. P. 21
39. Preparation of cyanoheterocyclalkanones as herbicides: Pat. 06,128,213 Japan Int. Cl C07C255/32. Appl. No.: 92/278,781; Filed: 16.10.92; Publ. Date: 10.05.94. P. 31
40. PHARMACOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS, METHODS FOR THE PREPARATION THEREOF AND COMPOSTIONS CONTAINING THE SAME: Pat. 4,963,590 US Int. Cl. A61K 31/12. Appl. No.: 126,911; Filed: Nov. 27, 1987; Publ. Date: Oct. 16, 1990.

41. Preparation of 3-heterocyclyl-2-thiazolidinylidene-3-oxopropionitrile derivatives and insect rest control agents: Pat. 9633995 Japan Int. CI C07D417/06. Appl. No.: 96/95,096; Filed: 17.04.96; Publ. Date: 31.10.96. P. 183.

42. Preparation of 4-(aryloxy- or heterocyclyloxy)-3-oxopentanitrile derivatives as antibacterial agents: Pat. 96 00,571 Japan Int. CI A61K31/275. Appl. No.: 94/147,466; Filed: 29.06.94; Publ. Date: 11.01.96. P. 91.

43. (Substituted aralkyl) heterocyclic compounds: Pat. 4,935,437 US Int. CI. C07D 249/08; A61K 31/41. Appl. No.: 204,743; Filed: Jun. 10, 1988; Publ. Date: Jun. 19, 1990.

44. Omega-Cyan-1, omega-dlphenyl-azaalkan-derlvate, ihre Herstellung und dièse enthaltende Arzneimittel: Pat. EP 0064158B1 Int CI: C07C121/75, C07C1 21/66, A61K31/275, C07C149/42, C07D317/60, C07D319/08, A61K31/335. Appl. No.: 82102699.4; Filed: 31.03.82; Publ. Date: 13.03.85.

45. Seo, A.; Sugano, H.; Hasegawa, C.; Miyashiro, Y.; Nishimura, A.; Ikeda, K. Ketene S,S-acetals. URL : <https://www.drugfuture.com/synth/syndata.aspx?ID=153884> (дата звернення 09.03.2020)

46. Seo, A.; Sugano, H.; Hasegawa, C.; Ikeda, K.; Munechica, Y.; Konoe, T.; Konaka, M. Antifungal agent. URL : <https://www.drugfuture.com/synth/syndata.aspx?ID=153884> (дата звернення 09.03.2020)

47. Seo, A.; Sugano, H.; Hasegawa, C.; Ikeda, K.; Nishimura, A.; Miyashiro, Y. Non-medicinal bactericidal agents and method for their preparation. URL : <https://www.drugfuture.com/synth/syndata.aspx?ID=153884> (дата звернення 09.03.2020)

48. Amygdalin. Wikipedia: веб-сайт. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Amygdalin> (дата звернення 09.03.2020).

49. Anipamil. Wikipedia: веб-сайт. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Anipamil> (дата звернення 09.03.2020).

50. Verapamil. Wikipedia: веб-сайт. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Verapamil> (дата звернення 09.03.2020).

Додатки

ДАТА ЗВІТУ: 2020-06-02 09:30:17

ЗАГОЛОВОК:

Ацильовані 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрили та їх ймовірна біологічна активність.docx

АВТОР:

Ткаченко Інна Олександрівна

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК:

Янченко Віктор Олексійович, Макей Олександр Павлович

ПІДРОЗДІЛ:

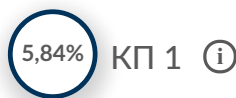
National University "Chernihiv Collegium"

ДАТА ЗАВАНТАЖЕННЯ ФАЙЛУ:

2020-06-02 09:18:04

ПРОПУЩЕНІ ВЕБ-СТОРИНКИ:**Рівень запозичень**

Зверніть увагу, що високі значення коефіцієнта не автоматично означають плагіат. Звіт має аналізувати компетентна / уповноважена особа.



% Комбінацій з 5 слів, знайдених у всіх доступних джерелах, крім БЮА

25
Довжина фрази для коефіцієнта подібності 2

% Комбінації 25 -слів, знайдених у всіх доступних джерелах, крім БЮА

7051
Кількість слів

% цитат

50032
Кількість символів**Тривога**

У цьому розділі Ви можете знайти інформацію щодо модифікації тексту, яка може бути спрямована на зміну результатів аналізу. Невидимі для особи, яка оцінює вміст документа у роздруковці чи файлі, вони впливають на фрази, порівнювані під час аналізу тексту (викликаючи передбачувані помилки), щоб приховати запозичення, а також підробити значення у звіті про подібність. Слід оцінити, чи є модифікації навмисними чи ні.

Заміна букв кількість символів з інших алфавітів може означати спробу обману, уважно перевірте!	9	показати в тексті
Інтервали кількість збільшених відстаней між літерами - будь ласка, перевірте, чи вони імітують пробіли, викликаючи приєднання слів до звіту	0	показати в тексті
Мікропробіли кількість пробілів із нульовою довжиною - будь ласка, перевірте, чи вони розміщені всередині слів та спричинили поділ слів у тексті	0	показати в тексті
Білі знаки кількість символів з білим кольором шрифту - будь ласка, перевірте, чи використовуються вони замість пробілів, викликаючи приєднання слова (у звіті колір літер змінено на чорний, щоб показати їх)	0	показати в тексті

Активні списки запозичень

Прокручіть список та аналізуйте, особливо, фрагменти, які перевищують КП 2 (позначено жирним шрифтом). Скористайтеся посиланням "Позначити фрагмент" та перегляньте, чи є вони короткими фразами, розкиданими в документі (випадкові схожості), численними короткими фразами поруч з іншими (мозаїчний плагіат) або великими фрагментами без зазначення джерела (прямий плагіат).

10 найдовших фраз (1,66 %)

Десять найдовших фрагментів знайдених у всіх доступних ресурсах.

ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР	НАЗВА ТА АДРЕСА ДЖЕРЕЛА URL (НАЗВА БАЗИ)	АВТОР	КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ	
1	http://chemistry.univer.kharkov.ua/files/dis_Korol.pdf		21	0,30 %
2	Nujnuk_Y.A._MNm-61.doc Ternopil Ivan Pul'uj National Technical University (кафедра транспортних технологій та механіки)	Нижник Юрій Андрійович	17	0,24 %
3	YFCNU/2016/ibch/ibch_2016_106.pdf Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University(CNU) (Deanery)	YFCNU	13	0,18 %
4	https://pfe-pfizercom-prod.s3.amazonaws.com/products/material_safety_data/DEPO-MEDROL(methylprednisolone_acetate)Susp_23-mar-2017.pdf		13	0,18 %
5	https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/download/762/717		10	0,14 %
6	http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/5238/1/16syhsdb_diser.pdf		10	0,14 %

7	https://nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2015/05/%D0%94%D0%B8%D1%81%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B0%D1%86%D1%96%D1%8F-%D0%84%D1%80%D1%8C%D0%BE%D0%BC%D1%96%D0%BD%D0%B0-%D0%93.%D0%9E..pdf	9	0,13 %
8	https://nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2015/05/%D0%94%D0%B8%D1%81%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B0%D1%86%D1%96%D1%8F-%D0%84%D1%80%D1%8C%D0%BE%D0%BC%D1%96%D0%BD%D0%B0-%D0%93.%D0%9E..pdf	8	0,11 %
9	http://chemistry.univer.kharkov.ua/files/dis_Korol.pdf	8	0,11 %
10	http://www.science.vsu.ru/dissertations/3669/Диссертация_Кошелева_Е.А..pdf	8	0,11 %

з бази даних RefBooks (0,00 %)

Всі фрагменти знаходяться в базі даних RefBooks, яка містить більше 3 мільйонів текстів від редакторів і авторів.

ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР	ЗАГОЛОВОК	АВТОР	КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (КІЛЬКІСТЬ ФРАГМЕНТІВ)
НЕМАЄ ПОДІБНОСТЕЙ			

з домашньої бази даних (0,00 %)

Всі фрагменти знайдені у внутрішній базі даних вашої установи.

ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР	ЗАГОЛОВОК	АВТОР	ДАТА ІНДЕКСАЦІЇ	ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ)
НЕМАЄ ПОДІБНОСТЕЙ				

з програми обміну базами даних (0,84 %)

Всі фрагменти знайдені в базі даних інших установ.

ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР	ЗАГОЛОВОК НАЗВА БАЗИ ДАНИХ	АВТОР	ДАТА ІНДЕКСАЦІЇ	КІЛЬКІСТЬ ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (КІЛЬКІСТЬ ФРАГМЕНТІВ)
1	Nujnuk_Y.A._MNm-61.doc Ternopil Ivan Pul'uj National Technical University (кафедра транспортних технологій та механіки)	Нижник Юрій Андрійович	2019-12-02	22 (2) 0,31 %
2	dis_Pavlovska.docx V. N. Karazin Kharkiv National University (KKNU) (Хімічний факультет - кафедра органічної хімії)	Павловська Тетяна Леонідівна	2018-01-18	13 (2) 0,18 %
3	YFCNU/2016/ibch/ibch_2016_106.pdf Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University(CNU) (Deanery)	YFCNU	2019-10-28	13 (1) 0,18 %
4	theoretical_19_perepelytsia_goncharov.doc V. N. Karazin Kharkiv National University (KKNU) (Філософський факультет - кафедра теоретичної і практичної філософії)	Гончаров С.О.	2018-11-27	11 (2) 0,16 %

з Інтернету (5,01 %)

Всі фрагменти, які були знайдені у відкритому доступі глобальних інтернет-ресурсів.

ПОРЯДКОВИЙ НОМЕР	ДЖЕРЕЛО URL	ІДЕНТИЧНИХ СЛІВ (ФРАГМЕНТІВ)
1	http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/5238/1/16svhsdb_diser.pdf	183 (35) 2,60 %
2	http://uapatents.com/17-106768-pokhidni-124-oksadiazol-124triazolo43-apiridinu.html	78 (13) 1,11 %
3	http://chemistry.univer.kharkov.ua/files/dis_Korol.pdf	29 (2) 0,41 %
4	http://www.science.vsu.ru/dissertations/3669/Диссертация_Кошелева_Е.А..pdf	23 (3) 0,33 %
5	https://nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2015/05/%D0%94%D0%B8%D1%81%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B0%D1%86%D1%96%D1%8F-%D0%84%D1%80%D1%8C%D0%BE%D0%BC%D1%96%D0%BD%D0%B0-%D0%93.%D0%9E..pdf	17 (2) 0,24 %
6	https://pfe-pfizercom-prod.s3.amazonaws.com/products/material_safety_data/DEPO-MEDROL(met_hylprednisolone_acetate)Susp_23-mar-2017.pdf	13 (1) 0,18 %
7	https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/download/762/717	10 (1) 0,14 %