

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ  
ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



Рік заснування – 1966

**ЖУРНАЛ  
ОРГАНІЧНОЇ ТА  
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ**



**JOURNAL  
OF ORGANIC AND  
PHARMACEUTICAL CHEMISTRY**



**ЖУРНАЛ  
ОРГАНИЧЕСКОЙ И  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

2017 – том 15, випуск 1 (57)

Харків  
НФаУ

UDC 54.057:547.789:547.79

L. O. Perekhoda<sup>1</sup>, H. O. Yeromina<sup>1</sup>, I. P. Storozhenko<sup>1</sup>, N. V. Sheykina<sup>1</sup>,  
I. V. Krasovsky<sup>1</sup>, M. V. Krasovska<sup>2</sup>, S. A. Demchenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>National University of Pharmacy

53, Pushkinska str., Kharkiv, Ukraine. E-mail: annerem2012@gmail.com

<sup>2</sup>State Scientific Institution "The Institute for Single Crystals", National Academy of Science of Ukraine

<sup>3</sup>Institute of Pharmacology and Toxicology of the NAMS of Ukraine

## The presentation of regioselectivity of 1-ethyl-3-[4-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-3-yl)phenyl]thiourea cyclization with $\alpha$ -bromoketone

An important step in creation of potential drugs is to confirm the structure of the compounds synthesized. This requires the use of modern physical and physico-chemical methods of research. Nowadays a promising scientific direction for searching biologically active substances is the study of 2-R-imino-1,3-thiazoline derivatives.

**Aim.** To study regioselectivity of the cyclization reaction of 1-ethyl-3-[4-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-3-yl)phenyl]thiourea with 2-bromo-1-phenylethanone.

**Results.** The true structure of the interaction product was determined by the methods of <sup>1</sup>H NMR spectroscopy and X-ray analysis. Quantum chemical calculations of the electronic structure, geometry and thermodynamic parameters of the initial thiourea three tautomers were given. Activating energy of tautomer **1A** below than **1B** one, the state of **1B** has modest lower relative energy, consequently tautomer **1A** is more credible state. Thus, the conclusion can be made that the reaction will proceed by **1-1A-3A**.

**Experimental part.** Quantum chemical calculations of the electronic structure, geometry and thermodynamic parameters of the initial thiourea three tautomers were determined by the density functional theory (DFT) methods using the GAUSSIAN W09 computer program. The effect of the solvent was considered within the framework of polarized continuum model (PCM).

**Conclusions.** Based on the physico-chemical studies and quantum chemical calculations of the reaction cyclization direction the conclusion has been made that the cyclization reaction of 1-ethyl-3-[4-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-3-yl)phenyl]thiourea **1** with 2-bromo-1-phenylethanone **2** is regioselective, and it leads to formation of more thermodynamically advantageous (stable) isomer **3A**.

**Key words:** 5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepines; cyclization; quantum chemical calculations; continuum; activation energy; relative energy; B3LYP/6-31+G(d) and M06-2X/6-31+G(d) GAUSSIAN W09 program methods; thermodynamics parameters; saddle point

Л. О. Перехода, Г. О. Єрємїна, І. П. Стороженко, Н. В. Шейкіна, І. В. Красовський,  
М. В. Красовська, С. А. Демченко

Доведення регіоселективності перебігу циклізації 1-етил-3-[4-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]тіосечовини з  $\alpha$ -бромкетонем

Важливим етапом створення потенційних лікарських засобів є підтвердження структури синтезованих сполук, що потребує використання сучасних фізичних та фізико-хімічних методів дослідження. На сьогодні перспективним науковим напрямком при пошуку біологічно активних речовин є дослідження в ряду похідних 2-R-імїно-1,3-тіазолїну.

**Метою роботи** є вивчення регіоселективності реакції циклізації 1-етил-3-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]тіосечовини з 2-бromo-1-фенїлетанонем.

**Результати та їх обговорення.** Встановлення істинної будови продукту взаємодії здійснено за допомогою методів <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопії та рентгеноструктурного аналізу. Наведені квантово-хімічні розрахунки електронної структури, геометрії і термодинамічних параметрів трьох таутомерів вихідної тіосечовини. Енергія активації таутомеру **1A** дещо нижча, стан **1B** має незначно нижчу відносну енергію, отже, таутомер **1A** є більш ймовірним. Таким чином, ми можемо зробити висновок, що реакція перебігатиме шляхом **1-1A-3A**.

**Експериментальна частина.** Квантово-хімічні розрахунки електронної структури, геометрії і термодинамічних параметрів трьох таутомерів вихідної тіосечовини обчислені методами теорії функціоналу густини (DFT) з використанням комп'ютерної програми GAUSSIAN 09W. Облік впливу розчинника здійснювався в рамках моделі континууму, що поляризується (PCM).

**Висновки.** На основі проведених фізико-хімічних досліджень і квантово-хімічних розрахунків напрямку проходження реакції конденсації 1-етил-3-[4-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-іл)феніл]тіосечовини з 2-бromo-1-фенїлетанонем зроблений висновок про її регіоселективність з утворенням більш термодинамічно вигідного ізомеру **3A**.

**Ключові слова:** 5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепїни; циклізація; квантово-хімічні розрахунки; континуум; енергія активації; відносна енергія; програмні методи B3LYP/6-31+G(d) та M06-2X/6-31+G(d) GAUSSIAN W09; термодинамічні параметри; сідлоподібна точка

Л. А. Перехода, А. А. Еремина, И. П. Стороженко, Н. В. Шейкина, И. В. Красовский, М. В. Красовская, С. А. Демченко

### Доказательство региоселективности протекания циклизации 1-этил-3-[4-6,7,8,9-тетрагидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепин-3-ил]фенил]тиомочевины с $\alpha$ -бромкетонем

Важным этапом создания потенциальных лекарственных средств является подтверждение структуры синтезированных соединений, что требует использования современных физических и физико-химических методов исследования. На сегодня перспективным научным направлением в плане поиска биологически активных веществ является исследование в ряду производных 2-R-имино-1,3-тиазолина.

Целью работы является изучение региоселективности реакции циклизации 1-этил-3-[4-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепин-3-ил]фенил]тиомочевины с 2-бром-1-фенилэтаном.

Результаты и их обсуждение. Установление истинного строения продукта взаимодействия осуществлено с помощью методов  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа. Приведены квантово-химические расчеты электронной структуры, геометрии и термодинамических параметров трех таутомеров исходной тиомочевины. Энергия активации таутомера **1A** несколько ниже, состояние **1B** имеет несущественно меньшую относительную энергию, следовательно, таутомер **1A** является более вероятным. Таким образом, мы можем сделать вывод, что реакция пойдет по пути **1-1A-3A**.

Экспериментальная часть. Квантово-химические расчеты электронной структуры, геометрии и термодинамических параметров трех таутомеров исходной тиомочевины вычислены методами теории функционала плотности (DFT) с использованием компьютерной программы GAUSSIAN 09W. Учет влияния растворителя осуществлялся в рамках модели поляризуемого континуума (PCM).

Выводы. На основе проведенных физико-химических исследований и квантово-химических расчетов направления прохождения реакции конденсации 1-этил-3-[4-6,7,8,9-тетрагидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепин-3-ил]фенил]тиомочевины с 2-бromo-1-фенилэтаном сделан вывод о ее региоселективности с образованием более термодинамически выгодного изомера **3A**.

**Ключевые слова:** 5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепины; циклизация; квантово-химические расчеты; континуум; энергия активации; относительная энергия; программные методы B3LYP / 6-31 + G (d) и M06-2X / 6-31 + G (d) GAUSSIAN W09; термодинамические параметры; седловидная точка

The main task of pharmaceutical and organic chemistry is modeling of new biologically active substances and their synthesis. An important step in creation of potential drugs is to confirm the structure of the compounds synthesized. This requires the use of modern physical and physico-chemical methods of research.

Nowadays a promising scientific direction for searching biologically active substances is the study of 2-R-imino-1,3-thiazoline derivatives.

According to the literature data substances containing the iminothiazoline nucleus proved themselves as antimicrobial [1], anti-inflammatory and analgesic agents [2, 3]; substances with triazole and azepine cycles showed themselves as antifungal [4] and anticorrosive [5] agents.

Continuing the search for new biologically active substances among 2-R-phenyliminothiazole derivatives [6-9] the new series of derivatives containing the triazoloazepine fragment were synthesized by the condensation reaction of 1-ethyl-3-[4-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-3-yl)phenyl]thiourea with 2-bromo-1-R-phenylethanones [10].

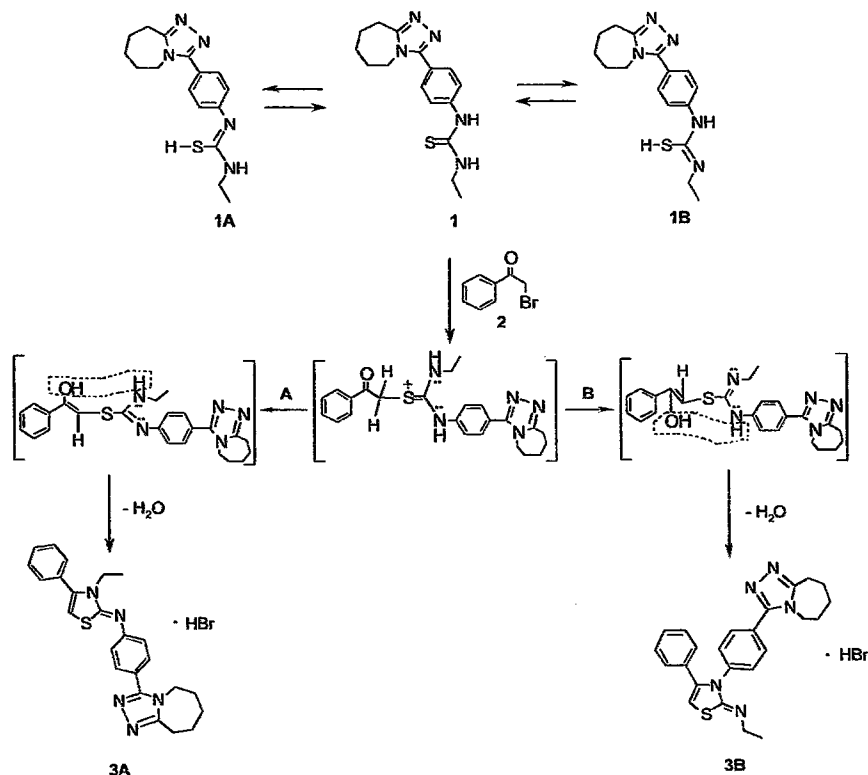
Theoretically, cyclization is possible in two ways. Therefore, the aim of our work is to determine regioselectivity of the interaction of 1-ethyl-3-[4-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-3-yl)phenyl]thiourea with 2-bromo-1-phenylethanone by  $^1\text{H}$  NMR-spectroscopy, and based on quantum chemical calculations of parameters of the initial thiourea isomers, as well as the final confirmation of the cyclization direction using X-ray analysis.

## Materials and Methods

The synthesis was carried out by the condensation reaction of 1-ethyl-3-[4-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-3-yl)phenyl]thiourea **1** with 2-bromo-1-phenylethanone **2** according to the procedure described in the works [10, 11]. Due to tautomerization of asymmetric thiourea **1** the reaction of cyclization is theoretically possible by directions **A** and **B** (Scheme):

In the  $^1\text{H}$  NMR-spectrum of compound **3** synthesized (Fig. 1) the signals of aromatic protons as multiplets at 7.50-7.60 ppm (the aromatic system in position C-4 of the thiazole cycle) and as a doublets at 7.41 and 7.69 ppm (the aromatic system bound with an exocyclic Nitrogen atom), as well as the signal of the methine proton of the thiazole cycle as a singlet at 6.50 ppm were identified. A set of signals of the azepine cycle protons was presented in the spectrum as multiplets at 1.79-1.89, 3.10-3.25 and 4.20-4.30 ppm. The signals of the ethyl residue protons were at 3.90 ppm as a quartet (the methylene group bound with an endocyclic Nitrogen atom) and at 1.15 ppm as a triplet (the methyl group bound with the methylene group).

Quantum chemical calculations were conducted by the licensed version of the GAUSSIAN W09 program [12]. It allowed calculating the spatial structure and physico-chemical properties of molecular systems with high accuracy and reliability both in the gas-phase and the condensed state. Tautomers are different spatial configurations of the molecular system. The certain local minimum on the surface of the potential

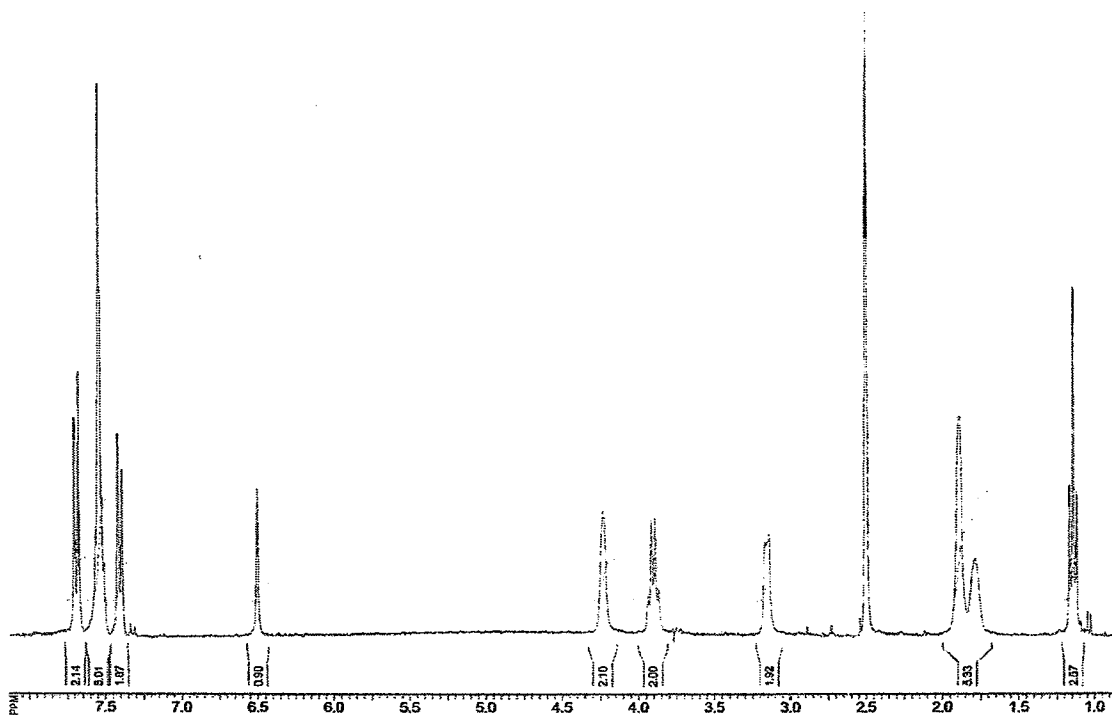


Scheme

energy corresponds to every permanent configuration. For every spatial configuration of the molecular system, in particular for permanent and transitional configurations, it is possible to calculate energies and thermodynamic parameters, such as enthalpy, free energy, entropy, etc. Transition between two permanent configurations requires overcoming of a certain power barrier, i.e. passing through a saddle point on

the surface of the potential energy. The system configuration in the saddle point corresponds to the transitional structure (between two local minima). The presence of one imaginary frequency in the vibration spectrum of the equilibrium structure found confirms that it is actually the transitional one.

Activation energy was calculated as a difference in energies of the transitional and permanent struc-

Fig. 1. The <sup>1</sup>H NMR-spectrum of compound 3

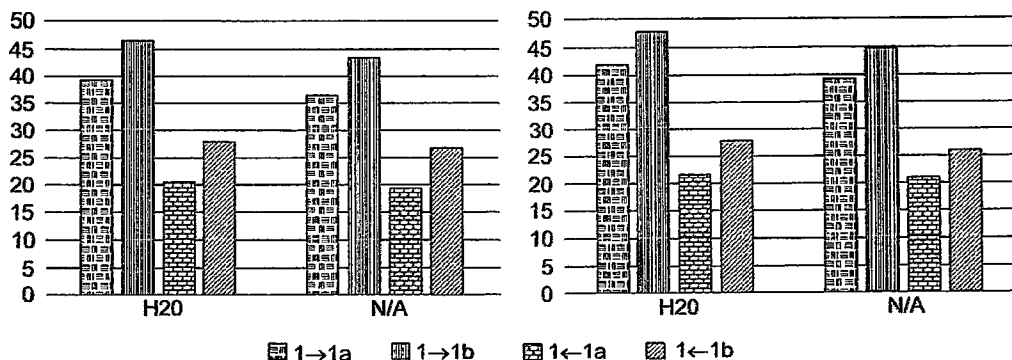


Fig. 2. Comparison of the activation energy of **1-1A**, **1-1B** transitional states in each medium by each method

ture (taking into account the “zero” vibrations energy). Within the framework of the model of the continuum polarized [13] a solvent is considered to be the continuous, homogeneous dielectric continuum characterized by the values of static and high-frequency dielectric constants. The molecule of the dissolved substance is located in the cavity with the solvent around it. The cavity is constrained by a set of spheres centered on the nuclei of atoms.

Calculations were conducted for tautomers **1**, **1A** and **1B** in a free state and in the medium to be polarized (water). The most popular B3LYP functional and a relatively new M06-2X functional were used. Using M06-2X it is possible to achieve greater accuracy when calculating thermodynamic and kinetic characteristics [14], even if simple basic sets, such as 6-31 + G(d), are applied.

Using the methods of B3LYP/6-31 + G(d) and M06-2X/6-31 + G(d) the spatial structure of molecules **1**, **1A**, **1B** was optimized in the gas phase and in the water solution. The following energies and thermodynamic parameters were calculated: total energy, zero point energy (ZPE), enthalpy ( $\Delta H$ ), free Gibbs energy ( $\Delta G$ ), entropy (S), dipole moments, etc. The relative energies and activation energies of tautomeric trans-

formation for the transitional state **1**↔**1A** and **1**↔**1B** were also calculated. The best agreement was achieved with experimental data by using M06-2X method.

### Results and Discussion

The <sup>1</sup>H NMR-spectrum of compound **3** can not give an unequivocal idea of the true structure of the interaction product. The analysis of the <sup>1</sup>H NMR-spectrum of compound **3** has shown the presence of only one set of proton signals. It indicates in favor of formation of one of the possible isomers (**3A** or **3B**).

Quantum chemical calculations using the GAUSSIAN W09 program by B3LYP/6-31 + G(d) and M06-2X/6-31 + G(d) methods has shown that both in the gas phase and in water tautomer **1A** is more energy advantageous. Activating energy of tautomer **1A** below than **1B** one (Fig. 2, 3), the state of **1B** has modest lower relative energy (Fig. 4), consequently tautomer **1A** is more credible state. This fact allows to make the conclusion, which coincides with the results of the X-ray structure analysis, that the reaction of the synthesis will go in direction of **3A** isomer formation – hydrobromide 3-ethyl-4-phenyl-N-[4-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-3-yl)phenyl]-1,3-thiazol-2(3H)-imine.

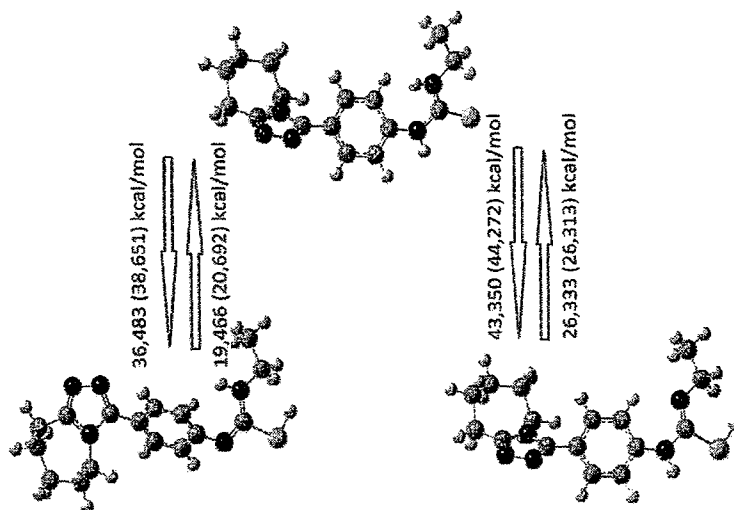


Fig. 3. Activation energies of tautomeric transformation for the **1A-1B** transitional state in the gas phase calculated by B3LYP (M06-2X in brackets) method

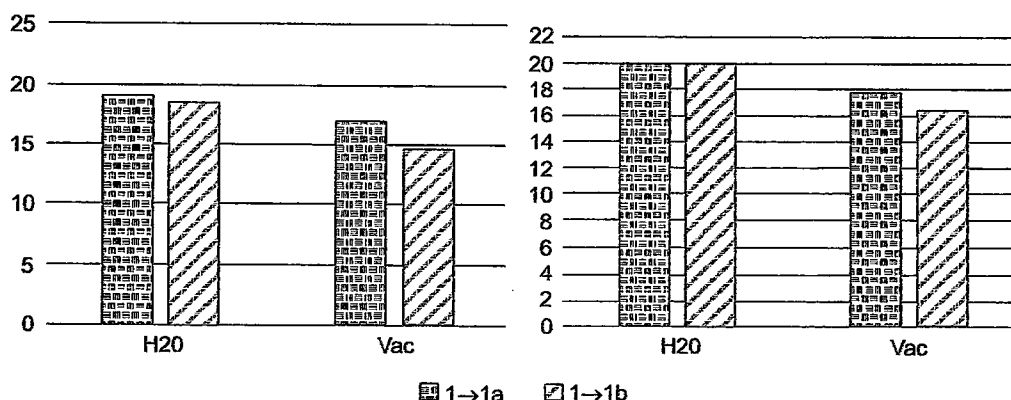


Fig. 4. Comparison of the relative energies of **1-1A**, **1-1B** transitional states in each medium by each method

Activation energies of tautomeric transformation for the **1A-1B** transitional state in the gas phase calculated by B3LYP (M06-2X in brackets) method are presented in Fig. 3.

When comparing quantum chemical calculations of the relative energy of **1A** and **1B** tautomers (Fig. 4) the conclusion can be made that the reaction will proceed by **1**→**1A**→**3A**.

The X-ray analysis of compound **3** conducted indicates formation of isomer **3A** – hydrobromide 3-ethyl-4-phenyl-N-[4-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-3-yl)phenyl]-1,3-thiazol-2(3H)-imine.

## Conclusions

Based on the physico-chemical studies and quantum chemical calculations of the reaction cyclization direction the conclusion has been made that the cyc-

lization reaction of 1-ethyl-3-[4-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-3-yl)phenyl]thiourea **1** with 2-bromo-1-phenylethanone **2** is regioselective. It leads to formation of more thermodynamically advantageous (stable) isomer **3A** – 3-ethyl-4-phenyl-N-[4-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-3-yl)phenyl]-1,3-thiazol-2(3H)-imine. The results of studying the reaction regioselectivity by the density functional theory (DFT) methods using the GAUSSIAN W09 computer program coincide with the results of the physico-chemical studies. It indicates the promising application of quantum chemical calculations of the electronic structure, geometry and thermodynamic parameters of the initial thiourea tautomers in cyclization reactions of other asymmetric thioureas with  $\alpha$ -bromoketones.

**Conflicts of Interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## References

- Synthesis and antimicrobial activity of some novel 2-(substitutedfluorobenzoylimino)-3-(substitutedfluorophenyl)-4-methyl-1,3-thiazolines / A. Saeed, U. Shaheen, A. Hameed et al. // J. of Fluorine Chem. – 2010. – Vol. 131, Issue 3. – P. 333–339. doi : 10.1016/j.jfluchem.2009.11.005.
- Synthesis of acridinyl-thiazolino derivatives and their evaluation for anti-inflammatory, analgesic and kinase inhibition activities / S. M. Sondhi, N. Singh, A. M. Lahoti et al. // Bioorg. & Med. Chem. – 2005. – Vol. 13, Issue 13. – P. 4291–4299. doi : 10.1016/j.bmc.2005.04.017.
- Antiinflammatory, Analgesic and Kinase inhibition activities of some Acridine derivatives / S. M. Sondhi, G. Bhattacharjee, R. K. Jameel et al. // Central Eur. J. of Chem. – 2004. – Vol. 2, Issue 1. – P. 1–15. doi : 10.2478/bf02476181.
- Synthesis of 2-Acyloxycyclohexylsulfonamides and Evaluation on Their Fungicidal Activity / X. Li, Z. Cui, X. Chen et al. // Int. J. Mol. Sci. – 2013. – Vol. 14, Issue 11. – P. 22544–22557. doi : 10.3390/ijms141122544.
- Синтез, противокорозійна та біоцидна активність производних триазолоазепіна / А. М. Демченко, К. Г. Назаренко, А. П. Макей і др. // Журн. прикладної хімії. – 2004. – № 77 (5). – С. 794–797.
- Synthesis of 2-(4-aryl(adamantyl)-2-phenyliminothiazol-3-yl)-ethanol derivatives and prediction of their biological activity / H. O. Yeromina, I. V. Drapak, L. O. Perekhoda et al. // Der Pharma Chemica. – 2016. – Vol. 8, Issue 3. – P. 64–70.
- Синтез похідних N-[4-метил(4'-хлорофеніл)-2-R-фенілімінотіазол-3-іл]-морфоліну за реакцією Ганча / Л. О. Перехода, Г. О. Єр'оміна, І. В. Драпак та ін. // Журн. орг. та фармац. хімії. – 2016. – Т. 14, № 3 (55). – P. 52–57.
- The anti-allergic and antihistaminic properties of hydrobromide 2-[4-(4'-chlorophenyl)-2-phenyliminothiazol-3-yl]-ethanol / O. Yu. Koshova, H. O. Yeromina, L. O. Perekhoda, Z. G. Yeromina // News of Pharmacy. – 2016. – Vol. 4, Issue 88. – P. 66–69.
- The antioxidant properties of 1-[2-(R-phenylimino)-4-methyl-3-(3-[morpholine-4-yl]propyl)-2,3-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]ethane-1-one derivatives under conditions of artificial oxidative stress in vitro / L. Perekhoda, H. Yeromina, I. Drapak et al. // SJMPS. – 2017. – Vol. 3, Issue 1. – P. 55–59.
- Синтез та властивості похідних 3-(4'-амінофеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]азепінів / С. А. Демченко, Г. О. Єр'оміна, Л. О. Перехода, А. М. Демченко // Матер. XXIV Укр. конф. з орг. хімії (Полтава, 19–23 вересня 2016 р.). – Полтава, 2016. – С. 217.
- Пат. на корисну модель № 111015 Україна, МПК С 07 В 43/00 А 61 К 31/427 А 61 Р 29/00. Гідробромід [3-етил-4-феніл-3H-тіазол-2-іліден]-[4-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]азепін-3-іл)феніл]аміну, що проявляє анальгезуючу активність / С. А. Демченко, Г. О. Єр'оміна, Л. О. Перехода та ін.; заявник і патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № u201604704; заявл. 26.04.2016; опубл. 25.10.2016, Бюл. № 20.
- Gaussian 09, Revision A.02 / M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, M. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, J. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox. – Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

13. Tomasi, J. Quantum mechanical continuum solvation models / J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi // *Chem. Rev.* – 2005. – Vol. 105, Issue 8. – P. 2999–3094. doi : 10.1021/cr9904009.
14. Zhao, Y. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06–class functionals and 12 other functionals / Y. Zhao, D. G. Truhlar // *Theor. Chem. Account.* – 2007. – Vol. 120, Issue 1–3. – P. 215–241. doi : 10.1007/s00214-007-0310-x.

## References

1. Saeed, A., Shaheen, U., Hameed, A., Kazmi, F. (2010). Synthesis and antimicrobial activity of some novel 2-(substituted fluorobenzoylimino)-3-(substituted fluorophenyl)-4-methyl-1,3-thiazolines. *Journal of Fluorine Chemistry*, 131 (3), 333–339. doi: 10.1016/j.jfluchem.2009.11.005.
2. Sondhi, S. M., Singh, N., Lahoti, A. M., Bajaj, K., Kumar, A., Lozach, O., MeijeR, L. (2005). Synthesis of acridinyl-thiazolino derivatives and their evaluation for anti-inflammatory, analgesic and kinase inhibition activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13 (13), 4291–4299. doi: 10.1016/j.bmc.2005.04.017.
3. Sondhi, S., Bhattacharjee, G., Jameel, R., Shukla, R., Raghbir, R., Lozach, O., & Meijer, L. (2004). Antiinflammatory, analgesic and kinase inhibition activities of some acridine derivatives. *Open Chemistry*, 2 (1), 1–15. doi: 10.2478/bf02476181.
4. Li, X., Cui, Z., Chen, X., Wu, D., Qi, Z., Ji, M. (2013). Synthesis of 2-Acyloxycyclohexylsulfonamides and Evaluation on Their Fungicidal Activity. *International Journal of Molecular Sciences*, 14 (11), 22544–22557. doi: 10.3390/ijms141122544.
5. Demchenko, A. M., Nazarenko, K. N., Makei, A. P., Prykhodko, S. V., Kurmakova, I. N., Tretiak, A. P. (2004). *Zhurnal prykladnoi khimii*, 77 (5), 794–797.
6. Yeromina, H. O., Drapak, I. V., Perekhoda, L. O., Yaremenko, V. D., Demchenko, A. M. (2016). Synthesis of 2-(4-aryl(adamantyl))-2-phenyliminothiazol-3-yl)-ethanol derivatives and prediction of their biological activity. *Der Pharma Chemica*, 8 (3), 64–70.
7. Perekhoda, L. O., Yeromina, H. O., Drapak, I. V., Sych, I. A., Demchenko, A. M., Komykhov, S. O. (2016). *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevtichnoi khimii*, 14, 3 (55), 52–57.
8. Koshova, O. Yu., Yeromina, H. O., Perekhoda, L. O., Yeromina, Z. G. (2016). The anti-allergic and antihistaminic properties of hydrobromide 2-[4-(4<sup>1</sup>-chlorophenyl)-2-phenyliminothiazol-3-yl]-ethanol. *News of Pharmacy*, 4 (88), 66–69.
9. Perekhoda, L., Yeromina, H., Drapak, I., Kobzar, N., Smolskii, O., Demchenko, N. (2017). The antioxidant properties of 1-[2-(R-phenylimino)-4-methyl-3-(3-[morpholine-4-yl]propyl)-2,3-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]ethane-1-one derivatives under conditions of artificial oxidative stress in vitro. *SJMPS*, 3 (1), 55–59.
10. Demchenko, S. A., Yeromina, H. O., Perekhoda, L. O., Demchenko, A. M. (2016). *Materialy XXIV Ukrainskoi konferentsii z organichnoi khimii, Poltava*, 217.
11. Demchenko, S. A., Yeromina, H. O., Perekhoda, L. O., Yadlovska, O. Ye., Bobkova, L. S., Demchenko, A. M. *Patent №111015 Ukraina MPK C07B 43/00 A61K 31/427 A61P 29/00*, № u2016 04704; declared 26.04.2016; published 25.10.2016, №20.
12. Gaussian 09, Revision A.02. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
13. Tomasi, J., Mennucci, B., Cammi, R. (2005). Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. *Chemical Reviews*, 105 (8), 2999–3094. doi: 10.1021/cr9904009.
14. Zhao, Y., Truhlar, D. G. (2007). The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06–class functionals and 12 other functionals. *Theoretical Chemistry Accounts*, 120 (1–3), 215–241. doi: 10.1007/s00214-007-0310-x.

Надійшла до редакції 23.01.2017 р.

## ЗМІСТ / CONTENTS / СОДЕРЖАНИЕ

С. В. Кемський, А. В. Больбут, Ю. В. Дмитрів, М. В. Вовк АЗОЛО[1,4]ДІАЗЕПІНИ: МЕТОДИ СИНТЕЗУ ТА СТРУКТУРНА МОДИФІКАЦІЯ .....	3
S. V. Kemsii, A. V. Bol'but, Yu. V. Dmytriv, M. V. Vovk / Azolo[1,4]diazepines: the methods of synthesis and structural modification	
С. В. Кемский, А. В. Больбут, Ю. В. Дмитрив, М. В. Вовк / Азоло[1,4]диазепины: методы синтеза и структурная модификация	
А. П. Крицишин ФРАГМЕНТ-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ .....	28
A. P. Kryshchyshyn / Fragment-based drug design (FBDD)	
А. П. Крицишин / Фрагмент-ориентированный дизайн лекарственных средств	
О. І. Кальченко, С. О. Черенок, А. В. Соловйов, С. Ю. Суйков, В. І. Кальченко THE STUDY OF CALIXARENES COMPLEXATION WITH PHENOLS BY RP HPLC.....	45
О. І. Кальченко, С. О. Черенок, А. В. Соловйов, С. Ю. Суйков, В. І. Кальченко / Дослідження комплексоутворення каліксаренів з фенолами методом ОФ ВЕРХ	
О. И. Кальченко, С. О. Черенок, А. В. Соловьев, С. Ю. Суйков, В. И. Кальченко / Исследование комплексообразования каликсаренов с фенолами методом ОФ ВЭЖХ	
Д. Н. Іванченко, М. І. Романенко, К. В. Александрова, В. А. Самура, К. А. Дученко, Д. Н. Синченко SYNTHESIS AND THE DIURETIC ACTIVITY OF 8-AMINOSUBSTITUTED OF 7-(2-HYDROXY-3- <i>p</i> -МЕТОХУРФЕНОХУПРОПІЛ-1)-3-МЕТИЛХАНТИНІН.....	52
Д. Г. Іванченко, М. І. Романенко, К. В. Александрова, Б. А. Самура, К. А. Дученко, Д. М. Сінченко / Синтез та діуретична дія 8-амінозаміщених 7-(2-гідрокси-3- <i>p</i> -метоксифеноксипропіл-1)-3-метилксантину	
Д. Г. Іванченко, Н. І. Романенко, Е. В. Александрова, Б. А. Самура, Е. А. Дученко, Д. Н. Синченко / Синтез и диуретическое действие 8-аминозамещенных 7-(2-гидрокси-3- <i>p</i> -метоксифеноксипропил-1)-3-метилксантина	
Л. О. Перехода, Н. О. Єроміна, І. П. Стороженко, Н. В. Шейкіна, І. В. Красовський, М. В. Красовська, С. А. Демченко THE PRESENTATION OF REGIOSELECTIVITY OF 1-ETHYL-3-[4-(6,7,8,9-TETRAHYDRO-5 <i>H</i> -[1,2,4]TRIAZOLO[4,3- <i>a</i> ]AZEPIN-3- <i>YL</i> )PHENYL]THIOUREA CYCLIZATION WITH $\alpha$ -BROMOKETONE .....	58
Л. О. Перехода, Г. О. Єрьоміна, І. П. Стороженко, Н. В. Шейкіна, І. В. Красовський, М. В. Красовська, С. А. Демченко / Доведення регіоселективності перебігу циклізації 1-етил-3-[4-6,7,8,9-тетрагідро-5 <i>H</i> -[1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i> ]азепін-3-іл]феніл]тіосечовини з $\alpha$ -бромкетоном	
Л. А. Перехода, А. А. Еремина, И. П. Стороженко, Н. В. Шейкина, И. В. Красовский, М. В. Красовская, С. А. Демченко / Доказательство региоселективности протекания циклизации 1-этил-3-[4-6,7,8,9-тетрагидро-5 <i>H</i> -[1,2,4]триазоло[4,3- <i>a</i> ]азепин-3-ил]фенил]тиомочевини с $\alpha$ -бромкетоном	