

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

ДРАПАК ІРИНА ВОЛОДИМИРІВНА



УДК 615.22:547.76:581.193

**ЦІЛЕСПРЯМОВАНИЙ ПОШУК
БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН
НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ П'ЯТИЧЛЕННИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ
ТА СПОРІДНЕНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора фармацевтичних наук

Запоріжжя – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий консультант: академік НАМН України,
доктор фармацевтичних наук, професор
Зіменковський Борис Семенович
Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького, ректор,
професор кафедри фармацевтичної,
органічної та біоорганічної хімії

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
Панасенко Олександр Іванович
Запорізький державний медичний університет,
завідувач кафедри природничих дисциплін
для іноземних студентів та токсикологічної хімії

доктор фармацевтичних наук, професор
Колісник Сергій Вікторович
Національний фармацевтичний університет,
професор кафедри аналітичної хімії

доктор хімічних наук, професор
Коваленко Сергій Миколайович
Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна, професор кафедри
органічної хімії

Захист відбудеться «17» вересня 2020 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.03 при Запорізькому державному медичному університеті (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26)

Автореферат розісланий «14» серпня 2020 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради

С. О. Васюк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. При пошуку нових перспективних біологічно активних речовин (БАР) крім специфічної біологічної активності, необхідний також мінімум побічних і токсичних ефектів та задовільні біофармацевтичні, фармакокінетичні характеристики потенційних лікарських засобів (ЛЗ). Тому сучасна концепція створення ЛЗ – це раціональний дизайн ліків (*drug desing*), в основі якого лежить цілеспрямований пошук БАР, який базується на *in silico* дослідженнях: віртуальний скринінг, молекулярне моделювання, комп'ютерне прогнозування активності та токсичності, розрахунок параметрів електронно-просторової будови лікоподібних молекул, фармакофорне моделювання, QSA(T)R-аналіз, молекулярний докінг. Використання таких *in silico* підходів дозволяє скоротити час, витрати коштів та кількість піддослідних лабораторних тварин.

Серед різноманітних гетероциклічних систем особливу увагу привертають похідні п'ятичленних гетероциклічних сполук, більшість з яких в сучасній медичній хімії відносяться до так званих привілейованих структур, що характеризуються широкими можливостями для хімічної оптимізації та володіють великим спектром фармакологічних властивостей.

Актуальність пошуку БАР для лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ) зумовлена тим, що ССЗ є основною причиною смертності у всьому світі (47% від усіх випадків смертей у Європі, щорічний приріст хворих становить понад 4 млн.; смертність від ССЗ становить понад 17 млн. за рік та за прогнозами зростає до 23,6 млн. у 2030 р.). Україна займає перше місце в Європі за рівнем смертності від ССЗ: щороку помирає близько 400 тис. осіб. Окрім того, ця група захворювань становить не тільки медичну, але і соціально-економічну проблему, тому актуальність та необхідність створення інноваційних ефективних вітчизняних ЛЗ для лікування ССЗ є беззаперечною.

Робота присвячена цілеспрямованому пошуку нових БАР для лікування ССЗ на основі п'ятичленних гетероциклів, їх анельованих похідних та структурно споріднених сполук, а використання сучасних *in silico* підходів у поєднанні з «класичними» методами є обґрунтованим, перспективним та доцільним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом комплексної науково-дослідної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (номери державної реєстрації 0111U010499; 0116U004500, шифри тем ІН.10.06.0001.11; ІН.10.06.0001.16).

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційної роботи є цілеспрямований пошук нових високоактивних, малотоксичних БАР на основі п'ятичленних гетероциклічних сполук та споріднених гетероциклічних систем як потенційних ЛЗ для лікування ССЗ з використанням *in silico* підходів та «класичної» методології досліджень.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати релевантну наукову літературу для визначення основних підходів до пошуку БАР як потенційних ЛЗ для лікування ССЗ;
- обґрунтувати вибір структури досліджуваних речовин, сформулювати віртуальну бібліотеку сполук на основі привілейованих п'ятичленних гетероциклів та споріднених систем, окреслити дизайн дослідження;
- провести віртуальний скринінг на основі прогнозування біологічної активності/токсичності, параметрів лікоподібності, розрахунків молекулярних дескрипторів, докінгові дослідження до ймовірних біомішеней, що асоційовані з механізмом дії серцево-судинних ЛЗ;
- на основі *in silico* скринінгу обрати структури для синтезу, опрацювати методи одержання, здійснити синтез сфокусованих суб-бібліотек сполук;
- довести будову та чистоту синтезованих речовин із використанням сучасних фізико-хімічних методів;
- провести фармакологічний скринінг синтезованих сполук;
- за результатами фармакологічних досліджень сформулювати основні закономірності залежності фармакологічної активності від особливостей хімічної будови (SAR, QSAR), провести визначення ймовірних фармакофорів для реалізації біологічної дії;
- на основі фармакофорного моделювання, докінгу, QSAR, здійснити дизайн структури та провести спрямований синтез сполук із найбільшою прогнозованою активністю та дослідити їх фармакологічні властивості, ідентифікувати сполуки-лідери;
- для обраних сполук-лідерів провести поглиблені фармакологічні дослідження;
- розробити методики промислового синтезу сполук-лідерів та апробувати їх в промислових умовах;
- розробити методи контролю якості сполук-лідерів;
- розробити методики визначення сполук-лідерів у біологічних рідинах.

Об'єкт дослідження – прогнозування фармакологічної активності/токсичності, молекулярних дескрипторів, лікоподібних параметрів, механізму дії; дизайн структури, методи синтезу, хімічні, фізико-хімічні та біологічні властивості, залежність структура-активність, аналітичні та біоаналітичні дослідження сполук на основі п'ятичленних гетероциклів та споріднених гетероциклічних систем.

Предмет дослідження – похідні п'ятичленних гетероциклів та споріднених гетероциклічних систем як біологічно активні сполуки.

Методи дослідження. Для проведення *in silico* досліджень використовували наступні програми та програмні пакети: Pharmaexpert/Prediction of Activity Spectra for Substances, SuperPred, SwissTargetPrediction, PROTOX, GUSAR, AutoDock 4.2, Scigress Explorer, Molecular Operating Environment, ISIS, ChemBioOffice, Accelerlys 2.1, HyperChem 7.5, Dragon, ACDLabs, Pallas, BuildQSAR. Для синтезу речовин використовувались загальні методи традиційного органічного синтезу; для доведення хімічної структури, індивідуальності та ступеня чистоти синтезованих сполук застосовані сучасні фізико-хімічні методи (елементний аналіз, УФ-, ІЧ-,

^1H -, ^{13}C ЯМР-, кореляційна ЯМР-(NOESY, ROESY) спектроскопія, мас-, хромато-мас-спектрометрія, ВЕРХ, ТШХ). Фармакологічні дослідження *in vitro* та *in vivo* (визначення гіпотензивної, діуретичної, антиоксидантної, кардіопротекторної, протизапальної, анальгетичної, антигіпоксичної, гіполіпідемічної активності, цитотоксичності, гострої токсичності, гепатотоксичності), аналітичні, біоаналітичні дослідження (УФ-спектрофотометрія, ВЕРХ/МС, обробка даних Analyst 1.5.2.) та методи математичної статистики (Statistica 10.0, Microsoft Excel, ANOVA).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше проведено комплексне фундаментальне дослідження присвячене цілеспрямованому пошуку БАР на основі функціоналізованих та конденсованих похідних п'ятичленних гетероциклів (тіазолу, тіазолідину, тіадіазолу, піразолу, тіофену, тріазолу) для лікування ССЗ.

Вперше на основі реалізації дослідження розроблено та впроваджено загальну методологію та дизайн цілеспрямованого пошуку потенційних ЛЗ для лікування ССЗ на основі *in silico* методів та традиційних підходів.

Вперше на основі проведеного прогнозування біологічної активності, токсичності, лікоподібних параметрів, оцінки афінності до потенційних біологічних мішеней вибрано перспективні об'єкти для спрямованого синтезу та модифікації як потенційні серцево-судинні агенти.

У результаті виконання синтетичної частини роботи одержано 315 нових речовин, розроблено їх методи синтезу, встановлено будову, вивчено фізико-хімічні та фармакологічні властивості. Розроблено препаративні методики синтезу та одержано нові групи БАР, що містять поєднання у молекулі фармакофорних фрагментів. Отримано 1,3-тіазоли з морфоліновим, алкілгідроксильним, піперазиновим, етильним, алільним фрагментами. Взаємодією *N*-(5-*R*-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-2-хлорацетамідів з сіркою і морфоліном одержано нові *N*-(5-*R*-1,3-тіазол-2-іл)-2-морфолін-4-іл-2-оксоацетаміди, на основі реакції останніх з етилендіаміном отримано нові *N*-[5-*R*-бензил-1,3-тіазол-2-іл]-4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2-карбоксаміди. Нові тіазол-2-іл-імінотіазолідин-4-они отримані взаємодією хлорацетамідів та калій тіоціанату. Зручний та препаративний метод синтезу 2-заміщених 5-бензил-4-тіазолідинонів розроблено та реалізовано на основі циклізації тіосемікарбазонів, ароматичних альдегідів та фурфуролу з етил-(2-бромо-3-арил)-пропаноатами. Здійснено синтез «базових скафолдів» 5-*R*-1,3,4-тіадіазол-2-амінів і 5-*R*-*N*-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-амінів шляхом взаємодії карбонових кислот та тіосемікарбазидів з подальшою модифікацією аміногрупи арилсульфозамісниками або ацильними фрагментами. Шляхом ацилювання хлорангідридами гетерилзаміщених кислот 2,5-дизаміщених похідних 1,3,4-тіадіазолу був одержаний ряд неописаних у літературі гетероциклічних сполук, що містять у своїй структурі два цикли 1,3,4-тіадіазолу та ряд поліядерних фрагментів. Шляхом взаємодії карбон дисульфідів з *N*-алкіл(арил)заміщеними тіосемікарбазидами отримано базові 5-(*R*-аміно)-2,3-дигідро-1,3,4-тіадіазол-2-тіони, які були використані для структурної модифікації по екзоциклічному атому Сульфору в реакціях з відповідними анлідами, амідами хлорацетатної кислоти та α -хлорацетофеноном. Вперше розроблено синтетичну стратегію побудови поліядерних гетероциклічних структур, що містять поряд з 1,3,4-тіадіазольним

інші п'ятичленні гетероцикли (тіофен, фуран, оксазол) як вторинні фармакофори. Вперше були синтезовані неописані в літературі основи Манніха, що містять триазольний, морфоліновий і піперидиновий фрагменти. Здійснено синтез нових бензопіридоліндол-діонів на основі 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*l*]піридо[1,2-*a*]індол-карбонової кислоти, хлорангідрид якої використано для ацилювання ряду «фармакологічно привабливих» амінів. Синтез нових конденсованих похідних, що вміщують тіофеновий фрагмент 1*H*-11-тіа-1,3-діаза-бензо[*b*]флуорен-2,4,5,10-тетраонів та структурно споріднених 3*H*-11-тіа-1,3-діаза-бензо[*b*]флуорен-4,5,10-тріонів здійснено на основі розробленого тристадійного підходу. Синтез нових 3-заміщених 2-[4-гідрокси-3,5-(ди-*трет*-бутил)феніл]-1,4-нафтохінонів реалізовано взаємодією 3-хлор-2-[4-гідрокси-3,5-(ди-*трет*-бутил)феніл]-1,4-нафтохінону з амінокислотами - гліцином, проліном, γ -аміномасляною кислотою та α - і β -аланіном.

Одержано БАР з гіпотензивною, діуретичною, кардіопротекторною, протизапальною, протираковою, анальгетичною, гіполіпідемічною, антигіпоксичною та антиоксидантною активностями. Встановлено закономірності залежності досліджених видів активності від будови синтезованих речовин, виявлено ймовірні фармакофори та визначено перспективи подальшого цілеспрямованого синтезу кандидатів у ЛЗ для лікування ССЗ. На основі SAR, QSAR аналізу скринінгових результатів сформульовано ряд положень для раціонального дизайну нових БАР.

Отримано нову перспективну речовину [3-аліл-4-(4'-метоксифеніл)-3*H*-тіазол-2-іліден]-(3²-трифлуорометилфеніл)аміну гідробромід (Кардіазол) – оригінальний кардіопротектор з антиоксидантною, антигіпоксичною, гіпотензивною, протизапальною, анальгетичною та гіполіпідемічною дією; для якої запропоновано технологічну блок-схему промислового синтезу, розроблено методики контролю якості, досліджено стабільність та профіль продуктів деградації, експериментально визначено ліпофільність і зв'язування з білками плазми крові, проведено біоаналітичні дослідження.

Отримано оригінальний потенційний діуретичний засіб *N*-(5-метил-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-пропіонамід (Урокарб), для якого здійснено масштабування лабораторної методики синтезу в промислових умовах, експериментально визначено ліпофільність і зв'язування з білками плазми крові, розроблено методики контролю якості та визначення в біологічних рідинах.

Наукова новизна проведених досліджень підтверджується патентами України на винахід та корисну модель (№107105, 2016, №110054, 2016, №115694, 2017, №118206, 2017, №122197, 2017, №123804, 2018, №122878, 2018, №117931, 2018, №134423, 2019, №135563, 2019, №119960, 2019, № 137222, 2019, № 137316, 2019, №120857, 2020, № 140535, 2020, № 140536, 2020, № 140537, 2020).

Практичне значення отриманих результатів. Одержані в роботі результати є теоретичним підґрунтям цілеспрямованого синтезу БАР для лікування ССЗ. Отримані результати *in silico* досліджень є вагомими для фахівців у галузі медичної хімії. Прогностичні значення параметрів досліджуваних груп сполук можуть бути теоретичною платформою для синтезу *de novo* потенційних ЛЗ.

У ході виконання дисертаційної роботи поповнено бібліотеку речовин - похідних

2-ариліміно(аміно)тіазолів, ариламіно[1,3,4]тіадіазолів, 1-алкіл-2-заміщених 1,2,4-тріазолів, *N*-(5-*R*-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-2-морфолін-4-іл-2-оксо-ацетамідів, *N*-[5-*R*-бензил)-1,3-тіазол-2-іл]-4,5-дигідрімідазол-2-карбоксамідів, 5-*R*-бензил-2-(ариліденгідразоно)тіазолідин-4-онів, бензопіридо[1,2-*a*]індол-6,11-діонів, тіа-1,3-діазабензо[*b*]флуорен-2,4,5,10-тетраонів, тіа-1,3-діазабензо[*b*]флуорен-4,5,10-тріонів, 2-[4-гідрокси-3,5-(ди-*трет*-бутил)феніл]-1,4-нафтохінонів, розроблено препаративні методики їх синтезу, визначено фізико-хімічні та спектральні характеристики. Синтетичні дослідження та вивчення фізико-хімічних властивостей отриманих похідних гетероциклів та конденсованих систем на їх основі є важливими для теорії та практики органічного синтезу.

Серед синтезованих сполук знайдено речовини, що проявляють гіпотензивну, кардіопротекторну, діуретичну, анальгетичну, протиракову, протизапальну, антигіпоксичну та антиоксидантну активність. На основі проведеного фармакофорного моделювання, молекулярного докінгу, SAR, QSAR запропоновано рекомендації щодо раціонального дизайну потенційних ЛЗ для лікування ССЗ та можуть в подальшому застосовуватись для *in silico* скринінгу бібліотек сполук з метою ідентифікації структур – хітів.

Ідентифіковано та запропоновано для поглиблених досліджень як потенційні ЛЗ для лікування ССЗ 2 сполуки-лідери: Кардіазол та Урокарб. Розроблені методики промислового синтезу та методики контролю якості Кардіазолу та Урокарбу апробовано в промислових умовах ПАТ «Фармак» (акти апробації від 12.03.2019, 20.04.2019), здійснено синтез субстанцій для поглиблених досліджень та фармацевтичної розробки лікарських форм. Запропоновані методики контролю якості, визначення супутніх домішок, продуктів деградації, дослідження стабільності перспективних сполук можуть бути використані для подальшої фармацевтичної розробки. Розроблені біоаналітичні методики визначення Кардіазолу та Урокарбу можуть бути застосовані для вивчення фармакокінетики, при проведенні досліджень біоеквівалентності *in vivo* та терапевтичному моніторингу потенційних ЛЗ. Кардіазол та Урокарб включено до плану наукових розробок ПАТ «Фармак» на 2019-2021рр.

Одержані в ході роботи результати використовуються в науковому та навчальному процесі кафедр Університету м. Ополе (Польща), Університету ім. проф. А. Златанова (Болгарія), Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Запорізького державного медичного університету, Національного медичного університету ім. М.О. Богомольця, Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, Одеського державного медичного університету, Національного університету «Львівська політехніка», Івано-Франківського національного медичного університету, Буковинського національного медичного університету, Національного фармацевтичного університету.

Особистий внесок здобувача. При виконанні дисертаційної роботи автором разом із науковим консультантом визначено стратегію та тактику проведення досліджень, визначено мету та основні завдання роботи. Дисертантом самостійно проаналізовано сучасну наукову літературу щодо фармакологічних підходів при

лікуванні ССЗ та сучасного стану пошуку нових БАР, на основі чого обрано об'єкти дослідження. Дисертантом змодельовано дизайн дослідження.

Дисертантом здійснено всі *in silico* дослідження (прогнозування активності та токсичності, розрахунок молекулярних дескрипторів, фармакофорне моделювання, молекулярний докінг, SAR-, QSAR-аналіз); розроблено та апробовано всі препаративні методики, наведені у дисертації, та синтезовано переважну більшість описаних в експериментальній частині речовин, для всіх описаних сполук інтерпретовано та узагальнено дані фізико-хімічних досліджень. Дисертантом самостійно здійснено дослідження щодо масштабування методик синтезу перспективних сполук та взято участь в апробації промислового синтезу в умовах ПАТ «Фармак», розроблено методики контролю якості. Дисертантом взято участь у фармакологічних, аналітичних та біоаналітичних дослідженнях, а також інтерпретовано, систематизовано і статистично оброблено отримані дані.

Співавторами наукових публікацій є науковий консультант та науковці, які брали участь у синтетичних, спектральних, фармакологічних, аналітичних та біоаналітичних дослідженнях. Співавторами наукових праць дисертанта захищені дисертації: Лень Ю.І., 2016, Єрьоміна Г.О., 2018, Сич І.М., 2019. Персональний внесок дисертанта в опублікованих працях зі співавторами вказано у дисертації та авторефераті у списку фахових публікацій.

Усі наукові узагальнення, положення, результати, висновки та рекомендації, викладені у дисертації, виконані автором особисто.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях (НПК): «Supramolecular Systems in Chemistry and Biology» (Львів, 2010), «Львівські хімічні читання» (Львів, 2011, 2015, 2019), «Methods and Applications of Computational Chemistry» (Львів, 2011), «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2011-2018), «Ліки-людині. Сучасні проблеми створення, вивчення і клінічної апробації лікарських засобів» (Харків, 2012), «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2012), XXII Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego (Białymstok, 2013), «Контроверсійні питання сучасної клінічної медицини» (Львів, 2013), НПК з органічної хімії (Чернівці, 2013, Луцьк, 2019), «Сучасні проблеми природничих наук та методики викладання» (Ніжин, 2013), «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 2013, 2014, 2015, 2019), Summer School «Medicinal Chemistry» (Regensburg, Germany, 2014, 2018), 17th JCF-Frühjahrs symposium (Munster, Germany, 2015), International scientific congress «Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology» (Львів, 2015), «Сучасні проблеми світової медицини та її роль у забезпеченні здоров'я світового співтовариства» (Одеса, 2016), «Медицинская наука: достижения и перспективы» (Душанбе, 2016), «Topical issues of new drugs development» (Харків, 2016), VIII Нац. з'їзд фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (Харків, 2016), «Інновации в медицине и фармации» (Минск, 2016), «Хімічні проблеми сьогодення» (Вінниця, 2017), «Механізми розвитку патологічних процесів і

хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 2018), «Perspectives of science and education» (New York, 2019), 22nd Baltpharmforum «Pharmacists as drug expert: their role in health care system» (Kaunas, Lithuania, 2019), «Modern Pharmacy» (Харків, 2019), 10th RECOOP Annual Project Review Meeting (Wroclaw, 2019).

Публікації. Матеріали дисертаційної роботи опубліковано у 94 наукових роботах (12 одноосібних), серед яких 39 статей у наукових фахових виданнях України та інших країн (32 входять до наукометричних баз, 15 – *Scopus*), також 4 статті у виданнях *Scopus* прийнято до друку, отримано 17 патентів України, з них 3 – на винахід, 38 тез доповідей.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 700 сторінках тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, шести розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел, який містить 517 найменувань, з них 433 іноземних, та 11 додатків (окремою частиною). Обсяг основного тексту становить 298 сторінок. Робота проілюстрована 36 схемами, 117 рисунками та 166 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Сучасний стан пошуку біологічно активних сполук для лікування серцево-судинних захворювань (огляд літератури).

Проведено узагальнення та критичний огляд релевантних літературних даних, в яких описано фармакологічні підходи при лікуванні ССЗ, сучасний стан пошуку нових БАР: біомішені, патологічні шляхи, аналіз зв'язку структура-активність, перспективність пошуку інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину, блокаторів кальцієвих каналів, діуретиків, кардіопротекторів та антиоксидантів. За результатами аналізу сучасних літературних джерел визначено перспективні напрямки дисертаційного дослідження. Актуальним є поліфармакологічний та мультитаргентний підходи при пошуку сполук, що впливають на ССС.

Характеристика матеріалів і методів дослідження та формування дизайну дослідження

Визначені об'єкти дослідження, а саме п'ятичленні гетероцикли та споріднені гетероциклічні системи як привілейовані (суб)структури для дизайну лікоподібних молекул. Наведені методологічні підходи/програмні пакети для прогнозування активності/токсичності, розрахунку молекулярних дескрипторів, оцінки лікоподібності, молекулярного докінгу, фармакофорного моделювання, SAR- та QSAR-аналізу; сучасні фізико-хімічні методи, які використані для доведення хімічної структури, індивідуальності та ступеня чистоти синтезованих сполук; методики фармакологічного скринінгу та методи математичної статистики. Розроблено дизайн дослідження (рис. 1) цілеспрямованого пошуку БАР для лікування ССЗ, який включає: генерування віртуальної бібліотеки похідних

п'ятичленних гетероциклів та споріднених систем, віртуальний скринінг, формування сфокусованих суб-бібліотек для синтезу, синтез та фармакологічний

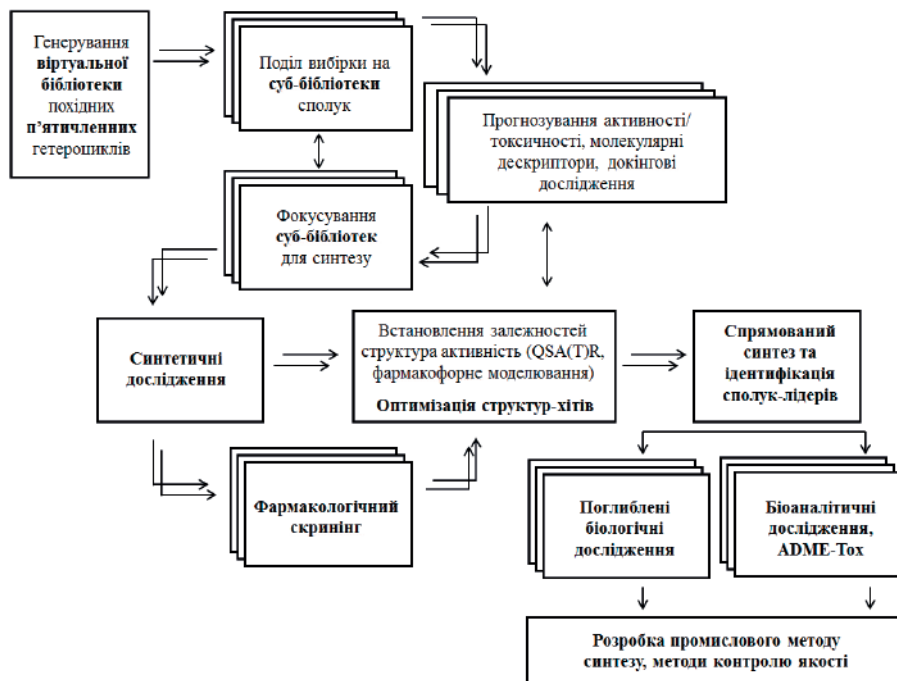


Рис. 1. Дизайн етапів та напрямків дослідження.

скринінг, аналіз зв'язку структура-активність, оптимізація структур-хітів, цілеспрямований синтез сполук з найбільшою прогнозованою активністю, вибір сполук-лідерів, поглиблені фармакологічні та біоаналітичні дослідження, розробка методів промислового синтезу та методів контролю якості.

***In silico* скринінгові дослідження потенційних серцево-судинних препаратів**

Для проведення *in silico* досліджень було сформовано віртуальну бібліотеку сполук із потенційним впливом на серцево-судинну систему (ССС). За результатами аналізу релевантної літератури та попередніх досліджень до віртуальної бібліотеки були залучені диверсифіковані функціоналізовані похідні п'ятичленних гетероциклів (тіазолу, тіазолідину, 1,3,4-тіадіазолу, піразолу, тіофену, 1,2,4-тріазолу) та деякі їх анельовані похідні, згруповано сфокусовані суб-бібліотеки (рис. 2).

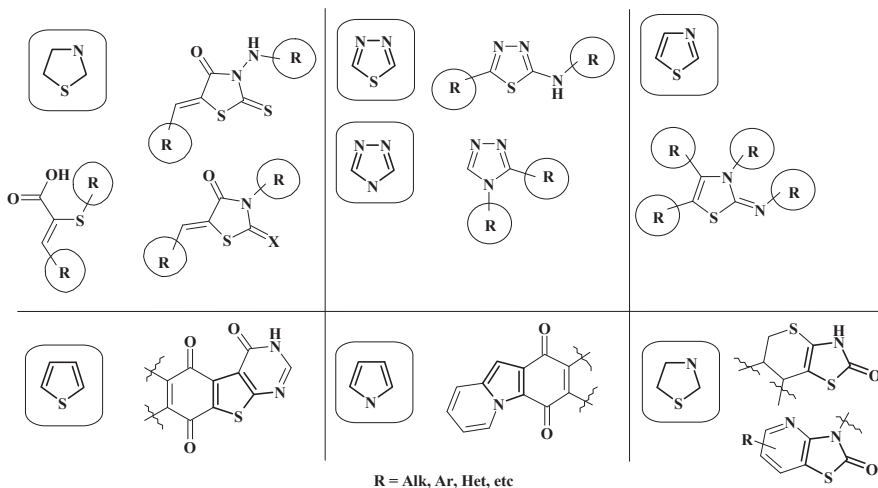


Рис. 2. Структура базових скафолдів сполук віртуальної бібліотеки.

Для систематизації досліджуваних сполук віртуальну бібліотеку було поділено на сфокусовані суб-бібліотеки відповідно природи базового гетероциклу (рис. 3): 3,5*a*,6,11*b*-тетрагідро-2*H*,5*H*-хромено-тіопірано[2,3-*d*]тіазол-2-они (**I**); ізотіохромено-[4*a*,4-*d*]тіазолі (**II**); бензопіридо[1,2-*a*]індол-6,11-діони (**III**); 1*H*-11-тіа-1,3-діазабензо[*b*]флуорен-2,4,5,10-тетраони (**IV**); 3*H*-11-тіа-1,3-діазабензо[*b*]флуорен-4,5,10-тріони (**V**); 5-ариліден-тіазолідин-4-они (**VI**); 3-(бензотіазол-2-іл-аміно)-5-ариліден-2-тіоксо-тіазолідин-4-они (**VII**); 2-ариліміно(аміно)тіазолі (**VIII**); 2-ариламіно-1,3,4-тіадіазол (**IX**); 2-меркаптоарил(гетерил)акрилові кислоти (**X**); (біс) 3-алкіл-2-алкілімінотіазолідинони-4 та конденсовані полігетероциклічні макрогетероцикли на їх основі (**XI**); (біс) 1-алкіл-2-заміщені-1,2,4-тріазолі (**XII**); тіазоло-піридини (**XIII**); піразол-тіазолі (**XIV**). Генерування віртуальної бібліотеки здійснено на основі програмного пакету ISIS/Vb-generation 3.1.

Скринінг активності досліджуваних сполук проведено з використанням наступних програмних пакетів: Pharmaexpert/Prediction of Activity Spectra for Substances, SuperPred, SwissTargetPrediction. За даними прогнозування відібрані сполуки з найбільшою ймовірністю наявності певного виду активності. Вплив на CCC та асоційовані нозології є найбільш характерним для 2-ариліміно(аміно)тіазолів (**VIII**), зокрема передбачається антишемічна, церебральна, антиатеросклеротична дія; для 1-алкіл-2-заміщених 1,2,4-тріазолів (**XII**) прогнозована антишемічна, церебральна, антиангінальна дія. Для похідних тіадіазолу (**IX**) поряд з найбільш ймовірною протипухлинною активністю прогнозується інгібування хлор-транспортної АТФ-ази гідролази, що пов'язане з діуретичною активністю.

Для елімінації небажаних (ймовірно токсичних) сполук проводили прогнозування параметрів токсичності, як одного з лімітуючих параметрів drug design, на основі програмного пакету PROTOX та GUSAR. Сполуки з

незадовільними прогнозованими параметрами токсичності були виключені з подальшого аналізу.

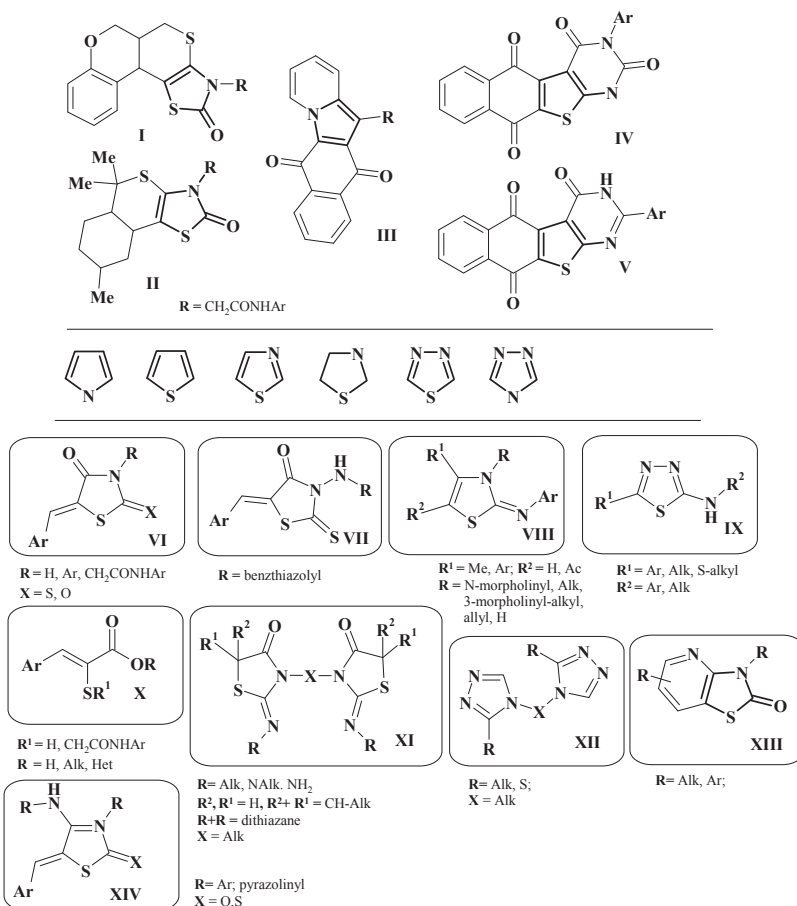


Рис. 3. Суб-бібліотеки функціоналізованих п'ятичленних гетероциклів, анельованих систем та деяких структурно споріднених сполук

Наступним етапом був розрахунок молекулярних дескрипторів (електронних, електростатичних, фізико-хімічних, геометричних, стеричних, топологічних, енергетичних та ін.) та оцінка лікоподібних параметрів досліджуваних сполук (Hyper-Chem, ACD-Labs, Pallas, Dragon, OpenEye). Відповідно до правил лікоподібності, сполуки із незадовільними показниками були виключені із дослідження. Ряд сполук, включених до віртуальної бібліотеки було синтезовано у співпраці із кафедрами фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ЛНМУ, медичної хімії НФАУ, органічної хімії ЛНУ ім. І. Франка та експериментально встановлено деякі їх фармакологічні ефекти. Це дозволило провести аналіз

кількісної залежності структура-активність та окреслити набори молекулярних дескрипторів, що критично впливають на реалізацію біологічної активності. З масиву дескрипторів вибрано параметри, які максимально впливають на реалізацію протипухлинної, антиоксидантної, протизапальної, протисудомної, діуретичної активності; побудовано QSAR-моделі для оптимізації пошуку сполук із поліфармакологічною дією.

Для докінгових досліджень до біомішеней, які асоційовані з розвитком серцево-судинних патологій та механізмом дії серцево-судинних ЛЗ були використані наступні макромолекули: 1r4l, 3nxc, 3r8a, 4bzt, 3o2g, 4kuv, 3hs4, 2h4n, 5kmd (PDB, <http://www.rcsb.org/>). Результати докінгових досліджень свідчать про прогнозовану афінність бензопіридоліндолдіонів, тіа-1,3-діаза-бензофлуорентетраонів, тіа-1,3-діаза-бензофлуорентріонів, хромено-гіопірано-тіазол-2-онів, ізотіохромено[4a,4-d]тіазолів до біомішені 3r8a, що асоційована з PPAR- γ -агонізмом і антагонізмом рецепторів ангіотензину II. Для сполук на основі тіазольного скафолду прогнозується висока афінність до біомішеней 1r4l, 3nxc, 3r8a, 4bzt, 3o2g, 5kmd, які асоціюються із механізмом гіпотензивної та кардіопротекторної дії. Для похідних тіадіазолу характерна найвища афінність до біомішеней 4kuv, 3hs4, 2h4n та 3o2g, які асоціюються із діуретичною та кардіопротекторною активністю. Результати докінгу до γ -бутиробетаїнгідроксилази 3o2g свідчать про можливість утворення стійких комплексів із похідними 1,3-тіазолу (VIII) (з гідроксіетильними, піперазиновим, етильним фрагментами) та 1,3,4-тіадіазолу (IX). Розміщення сполук в активному центрі рецептора та залишків амінокислот бічних ланцюгів, що беруть участь в утворенні нековалентних зв'язків, є аналогічними до геометрії та типів зв'язування левокарнітину та мельдонію (рис. 4A). Докінгові дослідження до АПФ 1r4l, 3nxc, 4bzt, свідчать про перспективність групи похідних 1,3-тіазолу, що містять в структурі морфоліновий фрагмент (VIII), причому довжина лінкерної групи між атомами Нітрогену морфолінового циклу і N3 1,3-тіазольного ядра має вагомий вплив на енергетичні параметри утворених комплексів (рис. 4B).

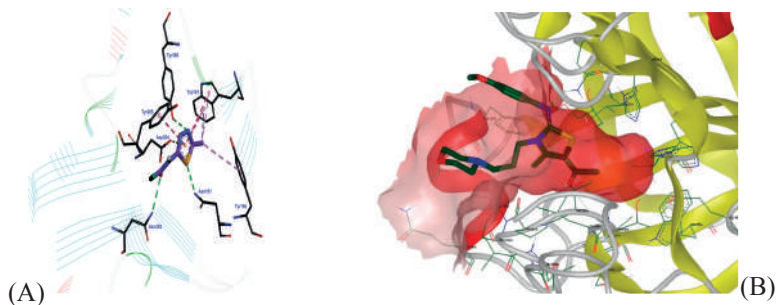


Рис. 4. Візуалізація області зв'язування IX-222 із 3o2g (A), VIII-55 з 1r4l (B)

Найвищий прогнозований афінітет до АПФ (1r4l) спостерігався у випадку зв'язування із похідними VIII групи. Речовини утворюють комплекси за рахунок

“unfavorable” акцептор-акцепторного та водневого зв’язку між Оксигеном морфолінового фрагменту і залишками Asp269 та Cys361 відповідно. π -Катіонні та π -аніонні взаємодії утворюються між фенільними фрагментами і залишками Glu145 та Arg273. π -Alk і Alk взаємодії виникають за участі ароматичних та морфолінових фрагментів молекул з Leu144, Pro346, Trp271, Phe274, Arg273, Lys363 та Met360. Додаткової стабілізації комплексів сприяють π - π взаємодії фенільного та тiazольного фрагментів з Phe274 та His345 відповідно (рис. 5). Серед досліджуваних сполук були

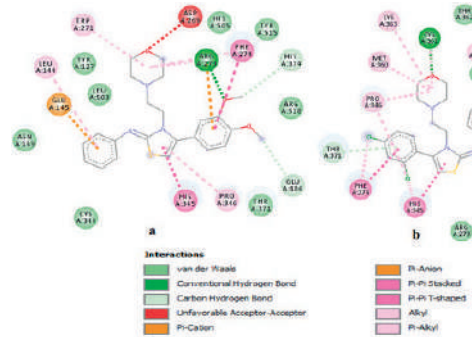


Рис. 5. Діаграми взаємодій лігандів (VIII) у комплексах з 1r4l

та залишком амінокислоти глутаміну Glu343, міжмолекулярної π -катіонної взаємодії між фенільним фрагментом і аргініном Arg288. Комплекс рецептор-ліганд утворюється за рахунок π - σ взаємодій між тiazольним циклом і залишком Leu330. Комплекс стабілізується за рахунок π - π , π -Alk, Alk-Alk взаємодій між фенільними фрагментами, алільним фрагментом та тiazольним циклом з залишками Phe285, Cys285, Val339, Met364, Arg288 і Leu333 (рис. 5).

Докінгові дослідження потенційних діуретиків проведено до kuv4, 3hs4, 2h4n. Розраховані величини скорингових функцій для найбільш енергетично вигідних конформацій молекул IX в активних центрах мішеней мають низькі від’ємні значення, що свідчить про можливість прояву активності відносно карбоангідрази II сполук з тiazольним каркасом (рис. 6,7).

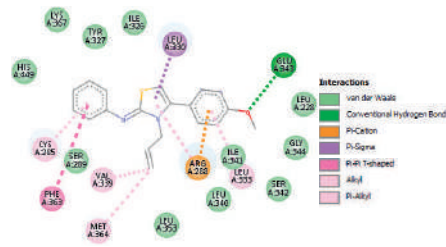


Рис. 6. Діаграма взаємодії ліганда у комплексу з 3r8a

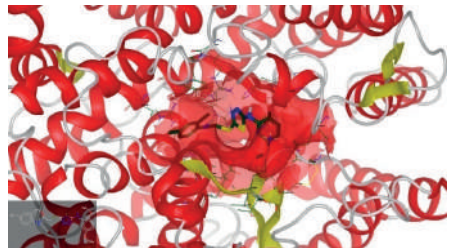


Рис. 7. Візуалізація області зв’язування IX-50 з карбоангідразою II (kuv4)

Прогностичні значення параметрів досліджуваних сполук стали теоретичною платформою для синтезу потенційних агентів для лікування ССЗ. У результаті скринінгових досліджень оптимізовано структуру віртуальної бібліотеки та окреслено суб-бібліотеки сполук (рис. 8) для подальших синтетичних та фармакологічних досліджень.

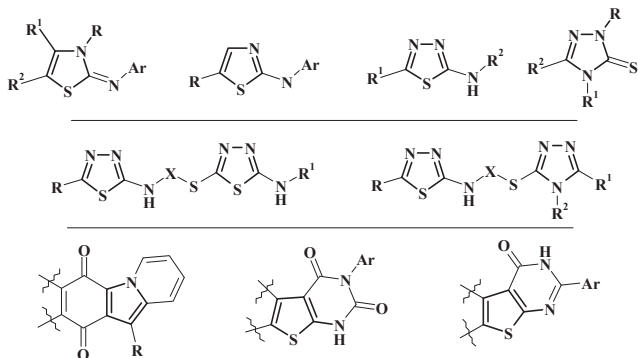
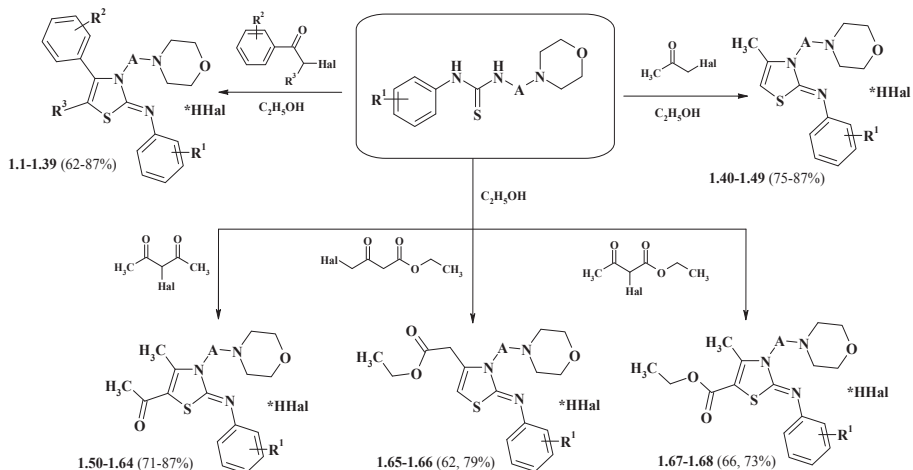


Рис. 8. Структура похідних функціоналізованих п'ятичленних гетероциклів та споріднених систем для подальших синтетичних досліджень.

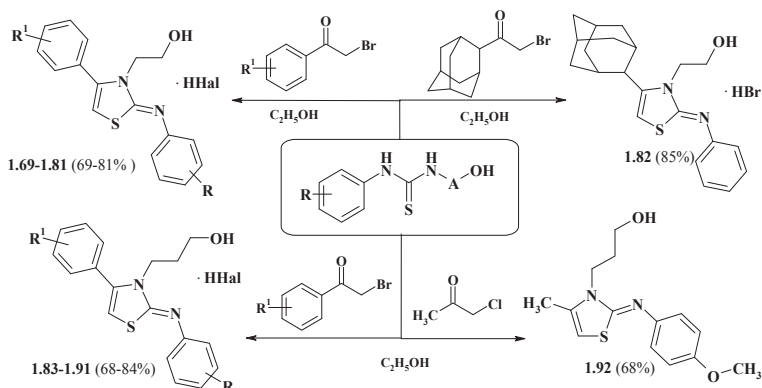
Синтез та властивості похідних п'ятичленних гетероциклів та споріднених гетероциклічних систем

Базуючись на результатах проведених *in silico* досліджень та при використанні елементів молекулярної гібридації (поєднання в молекулі кількох «фармакофорно привабливих» фрагментів) на основі привілейованих структур здійснено дизайн структури цільових сполук та синтез сфокусованих суб-бібліотек.

Розроблено препаративні методики синтезу нових 4- і 4,5-заміщених 2,3-дигідро-1,3-тіазол-2-імінів в умовах реакції Ганча на основі взаємодії функціоналізованих N,N'-дизаміщених тіосечовин та споріднених систем з α -галогенкетонами (α -хлорацетон, етил-2-хлор-3-оксобутаноат, 2-бром-1-(4'-метоксифеніл)пропан-1-он, етил-2-хлорацетоацетат, 3-хлорпентан-2,4-діон) в середовищі етанолу. В умовах регіоконтрольованого синтезу одержано цільові 1,3-тіазоли з морфоліновим **1.1-1.68**, алкілгідроксильним фрагментами **1.69-1.92** (положення N3 базового циклу) (схеми 1, 2). Для «гнучкого» поєднання 1,3-тіазольного і морфолінового фрагменту як лінкерну групу використано різної довжини алкільні містки. Модифікацію базових сполук здійснено введенням в положення C2 тіазольного кільця арил-іміно груп, а в положення 4 і 5 – замісників різної природи (алкільні, арильні замісники з електроноакцепторними та електронодонорними групами). Враховуючи специфіку подальших фармакологічних досліджень, цільові сполуки були одержанні у формі солей або відповідних основ після нейтралізації розчином аміаку.



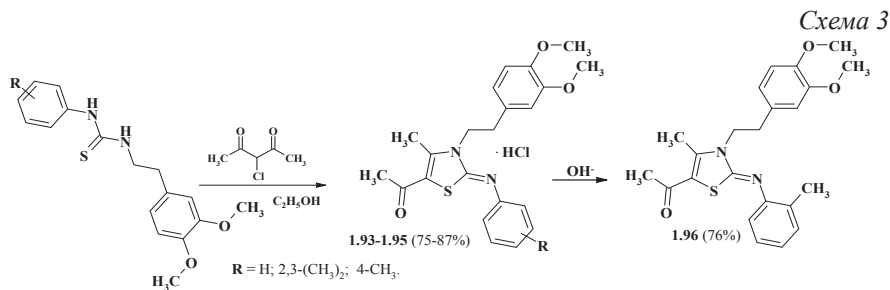
A = (CH₂)_n, n=0, 2, 3; R¹ = H, 4-C₂H₅O, 2-CH₃O, 2-CH₃, 3-CH₃, 4-CH₃, 2,3-(CH₃)₂, 3-Cl, 4-Cl, 4-CH₃O, 2,4-(CH₃)₂, 2,6-(CH₃)₂, 2,5-(CH₃)₂, 2,3-(CH₃)₂O, 2-Cl, 3,5-(CH₃)₂, 3,4-(CH₃)₂; R² = H, 4-Cl, 4-Br, 4-F, 3-NO₂, 3,4-(CH₃)₂, 4-CH₃O, 3-CH₃O, 4-CH₃, 4-*i*-Pr, 4-C₂H₅O, 3,4-(CH₂)₄, 2,4-(Cl)₂, 3,4-(CH₂)₄; R³ = H, CH₃, HHal = -, HBr, HCl



R = H, 4-CHF₂O, 4-CH₃O; R¹ = H, 4-Cl, 4-Br, 3-NO₂, 4-CH₃O, 4-*i*-Pr, 4-C₆H₅O, 3,4-(CH₃)₂, 3-CH₃O, 4-C₂H₅O, 4-NO₂; HHal = -, HBr, HCl

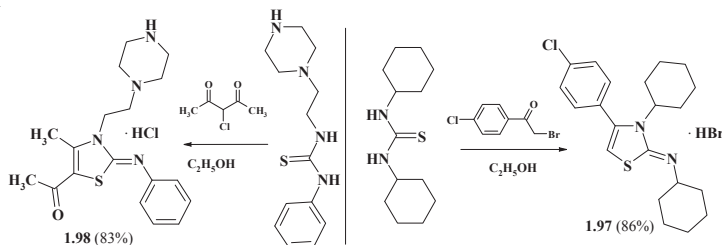
При нагріванні *N*-арил-*N'*-[2-(3',4'-диметоксифеніл)етил]тіосечовин (схема 3) з 3-хлоропентан-2,4-діоном в середовищі етанолу отримували 5-ацетил-4-метил-2-ариліміно-2,3-дигідротіазоли **1.93-1.96** з диметоксифенілетильним фрагментом в положенні 3.

В результаті реакції *N,N'*-ди-(циклогексил)тіосечовини з 4-хлоро- α -бромоацетофеноном в середовищі етанолу отримали гідрохлорид 4-(4'-хлорофеніл)-



3-циклогексил-2-циклогексилиміно-2,3-дигідротіазолу **1.97** (схема 4). Взаємодія *N*-феніл-*N'*-[2-(піперазин-1-іл)етил]тіосечовин з 3-хлорпентан-2,4-діоном дозволила одержати похідне 5-ацетил-4-метил-2-феніліміно-2,3-дигідротіазолу **1.98** з 2-(піперазин-1-іл)етильним фрагментом в положенні 3. Продукти реакції (сполуки **1.97** та **1.98**) виділяли у вигляді гідроброміду або гідрохлориду, відповідно.

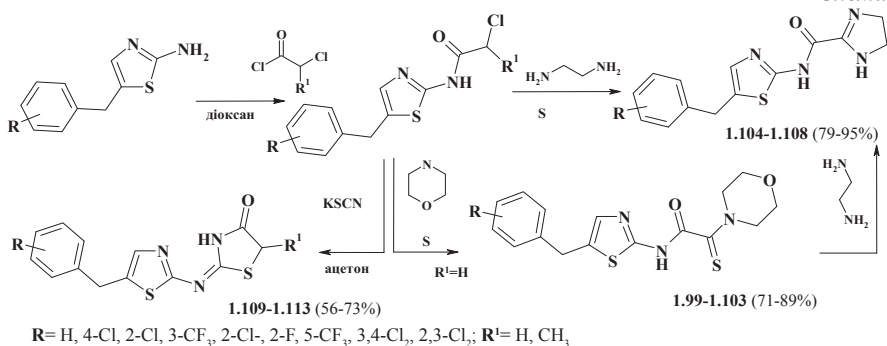
Схема 4



Реакцією *N*-(5-*R*-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-2-хлорацетамідів із сіркою та морфоліном були синтезовані *N*-(5-*R*-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-2-морфолін-4-іл-2-оксоацетаміди **1.99-1.103**, які реагують з етилендіаміном (схема 5), утворюючи ряд нових *N*-[5-*R*-бензил)-1,3-тіазол-2-іл]-4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2-карбоксамідів **1.104-1.108**.

Цільові сполуки **1.104-1.108** отримано альтернативно на основі взаємодії відповідних хлорацетамідів із розчином сірки в етилендіаміні. На основі взаємодії

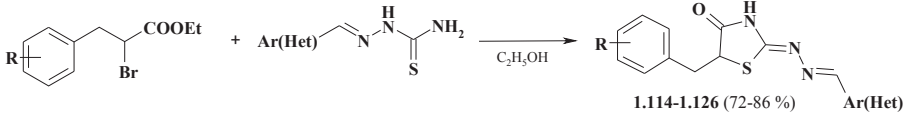
Схема 5



хлорацетамідів та калій тіоціанату отримано тіазол-2-іл-імінотіазолідин-4-они **1.109-1.113**. Реакція включає стадію нуклеофільного заміщення з утворенням проміжних інтермедіатів, які піддаються спонтанній циклізації з утворення цільових продуктів.

Ряд тіазолідонів **1.114-1.126** (схема 6) отримані з високими виходами в реакції [2+3]циклоконденсації тіосемікарбазонів з естерами α -бром-арилпропіонових кислот в спиртовому середовищі.

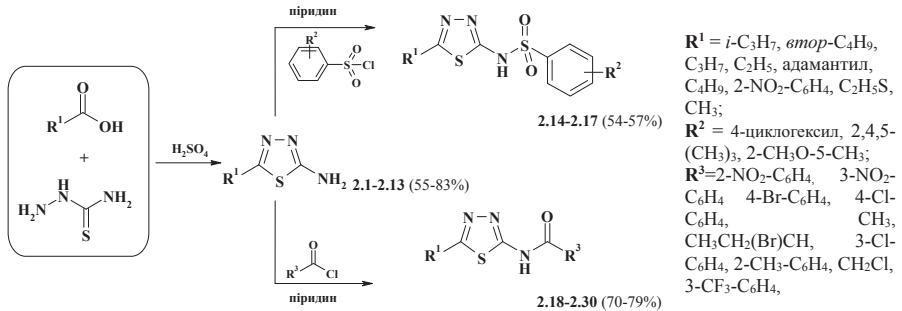
Схема 6



$R = H, 2\text{-CH}_3, 4\text{-C}_2\text{H}_5, 4\text{-F}, 4\text{-Cl}, 4\text{-Br}, 3\text{-CF}_3, 4\text{-C}_2\text{H}_5\text{O}, 3\text{-CH}_3\text{O}$; $\text{Ar(Het)} = 2\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4, \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4, 2\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4, 3,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{-C}_6\text{H}_3, 2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, фурафурил.

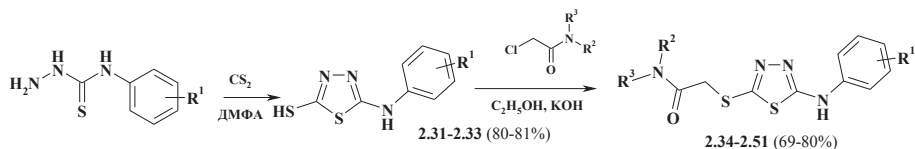
Базові 2-аміно-1,3,4-тіадіазоли **2.1-2.13** отримані при взаємодії карбонових кислот та тіосемікарбазиду в присутності концентрованої сульфатної кислоти (схема 7). Модифікацією аміногрупи арилсульфо- або ацильними фрагментами отримано ряд *N*-(5-*R*-1,3,4-тіадіазол-2-іл)бензосульфонамідів **2.14-2.17** та *N*-(5-*R*-1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщені аміди арил(алкіл)карбонових кислот **2.18-2.30**.

Схема 7

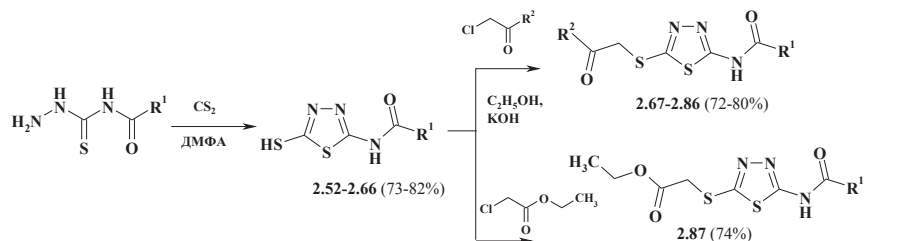


$R^1 = i\text{-C}_3\text{H}_7, \text{втор-C}_4\text{H}_9, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_2\text{H}_5, \text{адамантил}, \text{C}_4\text{H}_9, 2\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4, \text{C}_2\text{H}_5\text{S}, \text{CH}_3$;
 $R^2 = 4\text{-циклогексил}, 2,4,5\text{-(CH}_3)_3, 2\text{-CH}_3\text{O-5-CH}_3$;
 $R^3 = 2\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4, 3\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{CH}_2(\text{Br})\text{CH}, 3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 2\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4, \text{CH}_2\text{Cl}, 3\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4$,

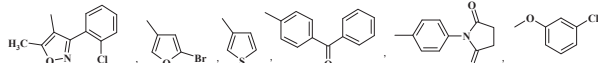
Базові 5-ариламіно-2,3-дигідро-1,3,4-тіадіазол-2-тіони **2.31-2.33** одержано взаємодією карбон дисульфіді з *N*-арилзаміщеними тіосемікарбазидами. Висока реакційна здатність зазначених сполук дозвола модифікувати їх в реакціях S-алкілювання, яке проводили шляхом взаємодії з заміщеними амідами хлорацетатної кислоти. Таким чином було синтезовано ряд *N*-моно- та дизаміщених 2-[(5-ариламіно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)сульфаніл]ацетамідів **2.34-2.51**. Синтез 5-ациламіно-1,3,4-тіадіазол-2-тіолів **2.52-2.66** та їх модифікація по тіольній групі в реакціях S-алкілювання із *N*-арил-гетерил хлорацетамідами та етил хлорацетатом дала змогу отримати *N*-{5- R^2 -[(2-оксоетил)сульфаніл]-1,3,4-тіадіазол-2-іл}-2- R^1 -карбоксаміди **2.67-2.87**. Таким чином одержані поліядерні гетероциклічні структури, в одній молекулі яких поєднані декілька гетероциклів та ароматичні фрагменти як вторинні фармакофори (схема 8).



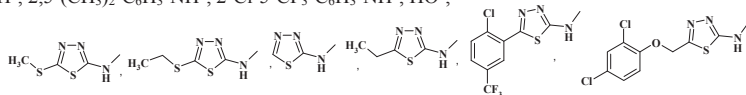
$\text{R}^1 = \text{H}, 4\text{-CH}_3\text{O}, 2,5\text{-(CH}_3\text{O)}_2$; $\text{R}^2 = \text{H}, i\text{-Pr}$; $\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_5, 2,5\text{-(CH}_2\text{O)}_2\text{-C}_6\text{H}_3, \text{C}_2\text{H}_5\text{-C}_6\text{H}_5, 4\text{-CH}_2\text{COO-C}_6\text{H}_4, 4\text{-C}_6\text{H}_5\text{-O-C}_6\text{H}_4,$
 $2,5\text{-Cl}_2\text{-C}_6\text{H}_3, 2,5\text{-(CH}_3\text{)}_2\text{-C}_6\text{H}_3, 2,3\text{-Cl}_2\text{-C}_6\text{H}_3, 2,4,6\text{-Cl}_3\text{-C}_6\text{H}_2, 2,4\text{-(CH}_3\text{)}_2\text{-C}_6\text{H}_3, 3,6\text{-(CH}_3\text{)}_2\text{-C}_6\text{H}_3, 3,4\text{-Cl}_2\text{-C}_6\text{H}_3, 2\text{-C}_2\text{H}_5\text{COO-C}_6\text{H}_4, 2\text{-нафтил}$



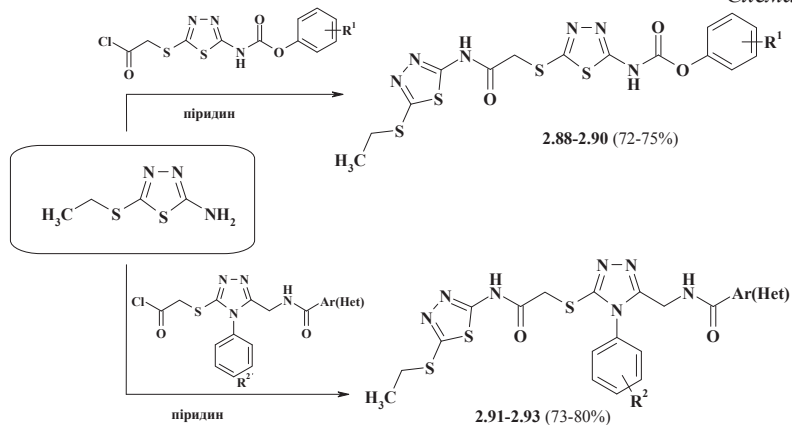
$\text{R}^1 = 2,5\text{-Cl}_2\text{-C}_6\text{H}_3, 2\text{-CH}_3\text{-3NO}_2\text{-C}_6\text{H}_3, \text{бензил}, m\text{-толил}, n\text{-толил}, 2\text{-нафтил}, 4\text{-(CH}_3\text{)}_2\text{NSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4, 2,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{-C}_6\text{H}_3,$



$\text{R}^2 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{-NH-}, 2,5\text{-(CH}_3\text{)}_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{-NH-}, 2\text{-Cl-5-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_3\text{-NH-}, \text{HO-},$

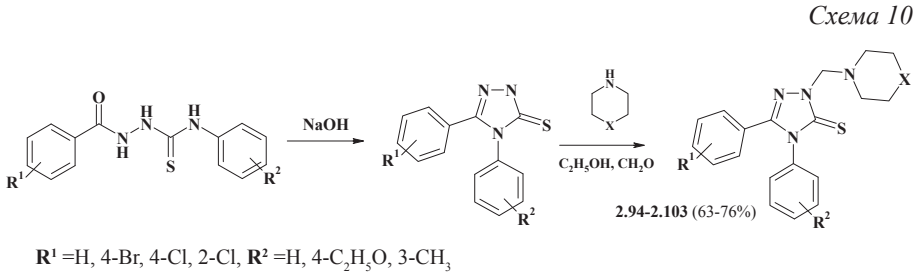


Шляхом ацилювання 2-аміно-5-етилсульфаніл-1,3,4-тіадіазолу **2.10** хлорангідридами гетерилзаміщених кислот були одержані нові неописані в літературі складні неконденсовані гетероциклічні ансамблі, що поєднують у своїй структурі два 1,3,4-тіадіазольних цикли **2.88-2.90** або 1,3,4-тіадіазольний і 1,2,4-тріазольний цикли **2.91-2.93** та додаткові (гет)арильні фрагменти. (схема 9).

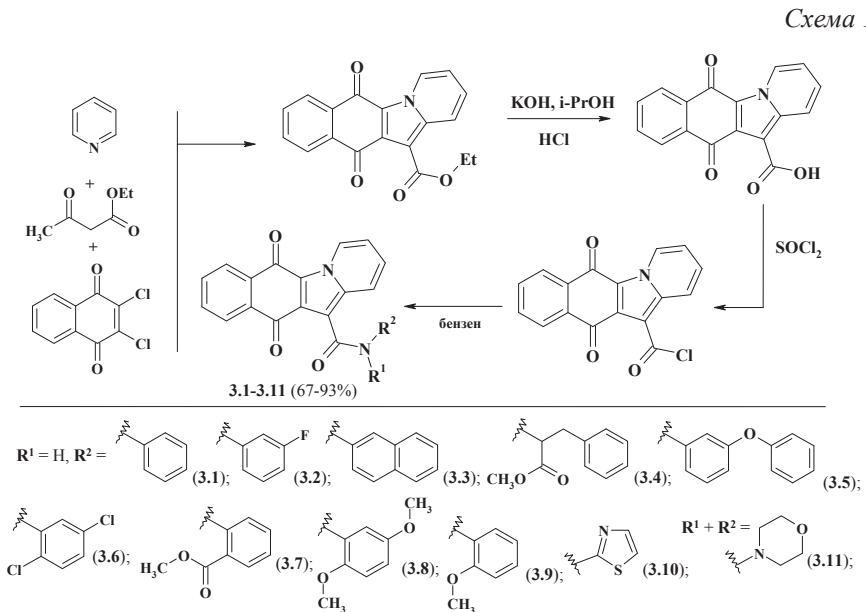


$\text{R}^1 = \text{H}, 4\text{-C}_4\text{H}_9\text{-O}, 4\text{-Cl}$; $\text{R}^2 = \text{H}, 4\text{-F}, 4\text{-Br}$; $\text{Ar} = \text{феніл}, 2\text{-фурфуріл}$

Вперше були синтезовані неописані в літературі функціоналізовані 1,2,4-тріазоло-3-тіони (2.94-2.103), що містять арил-1,2,4-тріазольний, морфоліновий або піперидиновий цикли в умовах конденсації Манніха (схема 10).



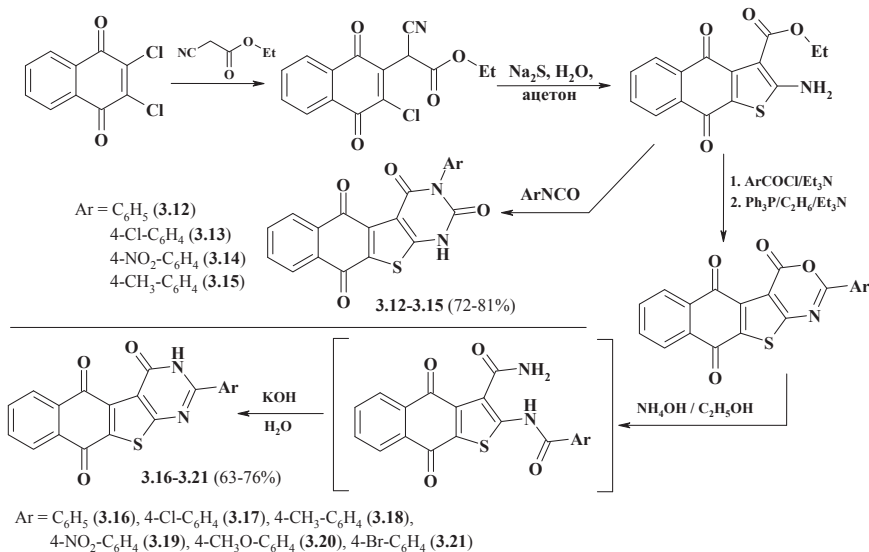
Для синтезу бензопіrido[1,2-*a*]індол-6,11-діонів (схема 11) як вихідну речовину було використано 6,11-діоксо-6,11-дигідро-бензопіrido[1,2-*a*]індол-12-карбонову кислоту, отриману лужним гідролізом відповідного етилового естеру. При взаємодії вихідної кислоти з надлишком тійлхлориду в бензені в присутності каталітичних кількостей DMF отримано хлорангідрид, який використано для ацилювання ряду «фармакологічно привабливих» амінів.



Для синтезу конденсованих похідних, що вміщують тіофеновий фрагмент – 1*H*-11-тіа-1,3-діаза-бензо[*b*]флуорен-2,4,5,10-тетраонів та

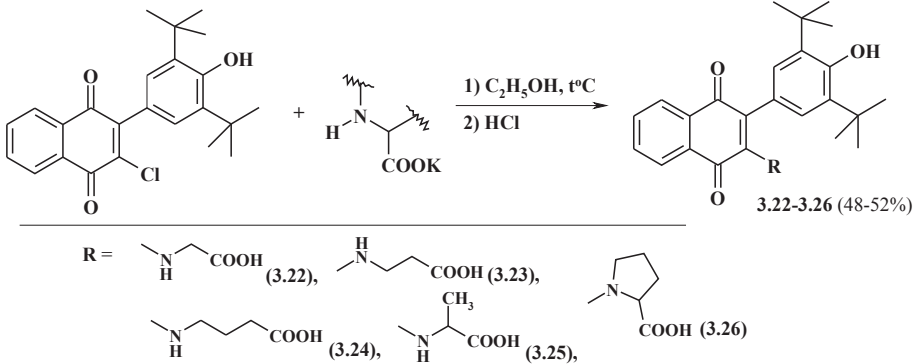
структурно споріднених 3*H*-11-тіа-1,3-діаза-бензо[*b*]флуорен-4,5,10-тріонів (схема 12) як вихідну сполуку було використано 2-аміно-3-карбетоксинафто-[2,3-*b*]тіофен-4,9-діон, одержаний на основі взаємодії 2-хлоро-3-(α -ціано- α -карбетокси)метил-1,4-нафтохінону з натрій

Схема 12



сульфідом. Синтез сполук **3.16-3.21** здійснено на основі тристадійного підходу: 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діон при взаємодії з арилхлорангідридами в присутності еквімолярної кількості триетиламіну в середовищі діоксану отримано 2-моноариламіно-3-карбетоксинафто-[2,3-*b*]тіофен-4,9-діони, які при взаємодії з трифенілфосфораном утворюють відповідні 2-арил-4*H*-нафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]оксазин-4,5,10-тріони. Вказані оксазинтріони порівняно легко піддаються амінолізу з утворенням цільових 2-арилнафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]піримідин-4,5,10(3*H*)-тріонів при дії аміаку (середовище – етанол) та наступною циклізацією при дії 5% розчину KOH, без виділення проміжних інтермедіатів. Структурно споріднені 3-фенілнафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]піримідин-2,4,5,10(1*H*,3*H*)-тетраони **3.12-3.15** були отримані з високими виходами при взаємодії вихідного 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону з арилізоціанатами.

Синтез 3-заміщених 2-[4-гідрокси-3,5-(ди-*трет*-бутил)феніл]-1,4-нафтохінонів **3.22-3.26** (схема 13) здійснено при взаємодії 3-хлор-2-[4-гідрокси-3,5-ди-*трет*-бутил-феніл]-1,4-нафтохінону з амінокислотами аліфатичного ряду – гліцином, проліном, γ -аміномасляною кислотою та α - і β -аланіном в середовищі етанолу при нагріванні. Враховуючи низьку



нуклеофільність аміногрупи вільної амінокислоти в цвіттер-іонній формі, що унеможливило проходження реакції заміщення атома Хлору на амінокислотний залишок, взаємодію вихідного 3-хлоро-2-арил-1,4-нафтохінону проводили з попередньо отриманими калійними солями відповідних амінокислот. Наступне підкислення реакційної суміші дозволило отримати 2-[4-гідрокси-3,5-(ди-*трет*-бутил)-феніл]-1,4-нафтохінони **3.22-3.26** з амінокислотними залишками.

Будову синтезованих речовин доведено даними елементного аналізу, методом ІЧ, ¹H-, ¹³C ЯМР-, 2D-ЯМР-(NOESY, ROESY) спектроскопії, мас-, хромато-мас-спектрометрії, чистоту – хроматографічно.

Оцінка фармакологічного потенціалу синтезованих сполук та *in silico* аналіз залежності структура-активність

На основі попередніх розрахунків та відповідно до етапів дизайну дослідження проведено скринінг фармакологічної активності синтезованих похідних п'ятичленних гетероциклів. Скринінгові дослідження включали аналіз ефектів притаманних ЛЗ для лікування ССЗ.

Кардіопротекторну активність визначали на моделі ізольованих кілець аорти щурів (механограми «скорочення-релаксація» гладкої мускулатури). Оцінювали швидкість розвитку гіпоксичного скорочення ізольованих кілець грудного відділу аорти щурів, зміну тонуусу ізольованих препаратів судин за умов аплікації сполук, наявність скорочення на фенілефрин та рівень розслаблення в кінці експерименту. Результат представляли як нормовану максимальну швидкість фази скорочення ізольованих кілець (v_m), як препарати порівняння використовували мельдоній (МЛ) та левокарнітин (ЛК). Встановлено, що найбільшу кардіопротекторну дію проявили похідні 2-аміно-1,3-тіазолу, 2-тіо-1,2,4-тріазолу та 1,3,4-тіадіазолу (рис. 8).

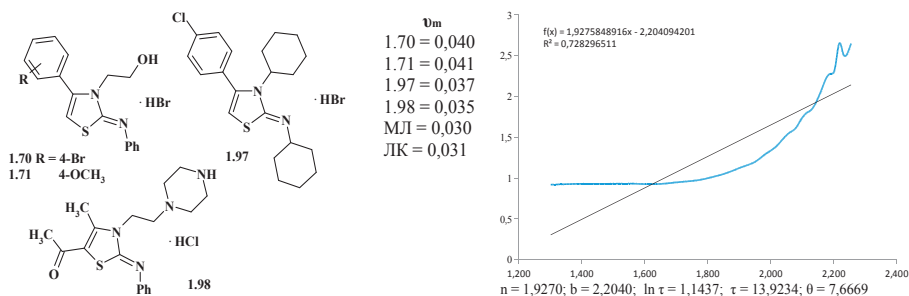


Рис. 8. Структура сполук-хітів із кардіопротектроною активністю.

Дослідження *антигіпертензивної* дії проведено *in vivo* на білих щурах (табл. 1). Вплив досліджуваних сполук визначали за показниками артеріального тиску (АТ) у хвостовій артерії тварини та частоти серцевих скорочень (ЧСС). Ефективність порівнювали з ефективністю препаратів порівняння – амлодипіну (АМ) та валсартану (ВС). Отримані дані дослідження гіпотензивної активності сполук демонструють потенціал пошуку гіпотензивних агентів серед похідних 1,3-тіазолу, 1,2,4-тріазолу та 1*H*-11-тіа-1,3-діаза-бензо[*b*]флуорен-2,4,5,10-тетраонів.

Таблиця 1

Антигіпертензивна активність сполук-хітів

Сполука	Зміна АТ/ЧСС, 60хв	Зміна АТ/ЧСС, 180хв	Сполука	Зміна АТ/ЧСС, 60хв	Зміна АТ/ЧСС, 180хв
1,50	-8,2/-1,3	-17,8/-3,6	2,98	-12,2/2,3	-8,1/-2,1
1,66	-11,3/0,1	-12,6/-2,3	3,6	-10,0/2,4	-12,3/0,3
1,68	-9,5/-1,5	-12,1/0,3	3,8	-9,6/-2,1	-11,3/-3,5
1,93	-12,2/-4,5	-18,2/-2,3	3,11	-9,8/1,2	-12,3/-0,4
1,94	-11,1/1,0	-12/-4,8	АМ	-11,1/0,1	-12,2/-1,2
2,95	-11,1/0,8	-9,3/-0,5	ВС	-17,7/-0,5	-17,5/1,3

Антиоксидантну (*антирадикальну*) активність визначали при ініціюванні вільнорадикальних процесів *in vitro* шляхом моделювання оксидативного стресу (субстрат – емульсія жовткових ліпопротеїдів) (рис. 9). Вміст продуктів пероксидації оцінювали за рівнем ТБК-активних продуктів. Результат представляли у формі їх активності відносно іонолу та кверцетину. Антиоксидантна дія досліджуваних сполук була незначною та не перевищувала значень препаратів порівняння. Проте виділено ряд активних сполук, для яких рівень антиоксидантної активності перевищував 50% активності препаратів порівняння. Максимальним рівнем активності володіли сполуки: **1,98, 2,14, 2,86, 3,22**.

Діуретична активність сполук визначена *in vivo* на білих лабораторних

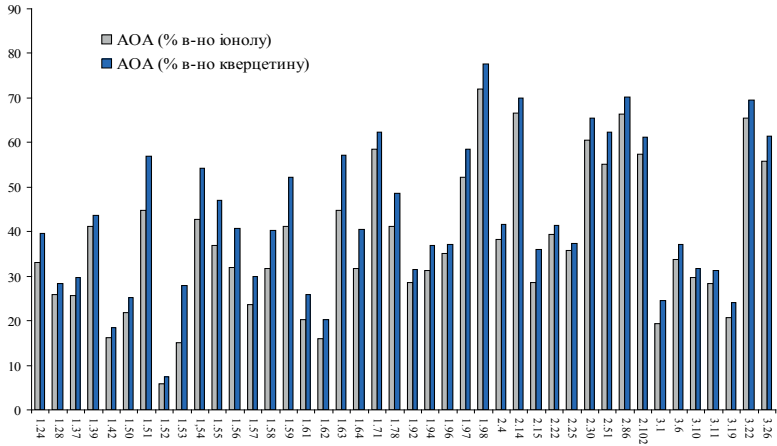


Рис. 9. Антиоксидантна активність синтезованих сполук

нелінійних щурах за методом Є.Б. Берхіна (рис. 10). Тестові сполуки порівнювали з двома діуретиками – гідрохлортіазидом (ГХТ) та ацетазоламідом (АЦЗ).

Отримані результати підтверджують потенціал пошуку діуретичних агентів серед похідних 1,3,4-гіадіазолу.

Протизапальну (антиексудативну) активність (табл. 2) досліджували на моделі карагенінового набряку. Результат визначали за показником зменшення набряку стопи щурів, препаратами порівняння були диклофенак (ДК) та ібупрофен (ІБ).

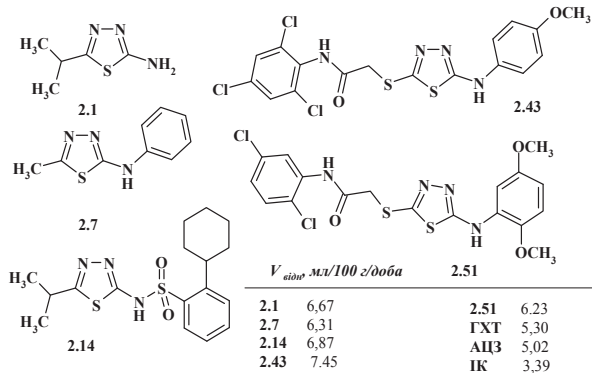


Рис. 10. Сполуки-хіти з діуретичною активністю

Таблиця 2

Антиексудативна активність досліджуваних сполук

Сполука	АЕА, %	Сполука	АЕА, %	Сполука	АЕА, %	Сполука	АЕА, %
1.12	19,4	1.71	31,4	2.40	14,2	3.1	24,6
1.31	31,2	1.95	19,5	2.73	35,2	3.13	25,8
1.35	9,7	1.98	32,5	2.86	36,0	3.22	36,3
1.43	18,5	1.102	31,2	2.92	34,9	3.25	34,6
1.49	10,9	2.16	12,3	2.96	30,2	ДК	42,5
1.50	17,5	2.28	32,5	2.100	14,5	ІБ	35,8
1.68	22,7	2.30	21,6	2.103	21,3		

У результаті дослідження протизапальної дії на фоні ефекту диклофенаку (42,5%) та ібупрофену (35,8%) тестовані сполуки не проявили більш виразної антиексудативної активності (9,7÷36,3%). Найкращий ефект продемонстрували сполуки **2.86, 2.92, 3.22, 3.25**.

На основі розрахованих молекулярних дескрипторів та значень фармакологічної активності (антиоксидантної, гіпотензивної, діуретичної, кардіопротекторної) проведений **QSAR-аналіз** (кількісний зв'язок структура – активність). Побудова математичних QSAR-моделей проводилась за GA-MLRA методикою, яка дозволяє вибрати одно- або багатопараметричну модель із максимальним значенням коефіцієнта кореляції (r) та мінімальною величиною стандартного відхилення (s) і суми квадратів похибки прогнозування (SPRESS). Вибрані моделі в подальшому досліджувались на підтвердження адекватності за допомогою коефіцієнта Фішера (F). Для встановлення прогнозуючої здатності QSAR-моделей, що характеризується коефіцієнтом крос-валідації (Q²), була використана «leave-one-out» методика. Отримані QSAR-моделі залежності активності (A) та молекулярних дескрипторів (X₁, X₂, X₃):

$$A = a \cdot X_1 + b \cdot X_2 + c \cdot X_3 + d$$

На основі QSAR-аналізу *структура-антиоксидантна активність* встановлено, що найбільш суттєвий вплив на антиоксидантну активність (AOA) мають дипольний момент, ліпофільність, енергетичні параметри, величини зарядів на атомах, а також розмір молекули та її розгалуженість; AOA сполук зростає при посиленні їх гідрофільних та електронно-донорних властивостей; вищу AOA проявляють невеликі за об'ємом і площею поверхні молекули.

$$AOA = -0,367(\pm 0,213)S + 15,431(\pm 16,563)D + 154,458(\pm 81,478) \quad (1)$$

$$(r=0,841; s=0,180; F=8,440; Q^2=0,514; SPRESS=10,538)$$

$$AOA = -0,357(\pm 0,106)V + 35,910(\pm 13,81)D + 3546,23(\pm 1827,55)Ch_O(m) + 1175,13(\pm 526,81) \quad (2)$$

$$(r=0,959; s=0,621; F=22,950; Q^2=0,809; SPRESS=7,126)$$

$$AOA = +0,051(\pm 0,02)BE + 30,985(\pm 17,148)D + 3696,94(\pm 2519,47)Ch_O(m) + 1124,1(\pm 699,65) \quad (3)$$

$$(r=0,926; s=0,143; F=12,117; Q^2=0,517; SPRESS=11,800)$$

$$AOA = -1,499(\pm 17,015)logP - 0,357(\pm 0,262)S + 14,219(\pm 22,873)D + 155,841(\pm 91,292) \quad (4)$$

$$(r=0,842; s=0,804; F=4,872; Q^2=0,478; SPRESS=12,206)$$

$$AOA = -8,536(\pm 12,753)logP - 0,102(\pm 0,097)V - 8,412(\pm 15,429)HOMO + 78,243(\pm 174,991) \quad (5)$$

$$(r=0,695; s=0,551; F=3,115; Q^2=0,563; SPRESS=18,347)$$

QSAR-аналіз *структура-кардіопротекторна активність* (KA=-v_m) показав найбільший вплив частки зв'язків здатних до обертання, кількості зв'язків у молекулі, ступеня ароматичності, значення RDF-дескрипторів, зважених за електронегативністю, найнижчих значень матриці Бурдена, зважених за Ван-дер-Ваальсовим об'ємом та здатністю до поляризації, величини енергетичної щільності, рефрактивності, ліпофільності, об'єму молекули, енергії гідратації та енергії зв'язків. В ряду похідних тіазолу зменшення заряду на атомі Нітрогену тіазольного ядра, зменшення відстані між атомами Сульфуру та Нітрогену (тіазольного ядра), збільшення відстані

між атомами Сульфуру і Нітрогену іміно-групи, а також зменшення кута N-S-Nt призводить до зростання КА.

$$U_m = +0.002 (\pm 0.001)V - 4.103 (\pm 1.903)RBF - 1.066 (\pm 0.639)BELv2 + 0.0003 (\pm 0.0002)BE + 1.874 (\pm 1.141) \quad (r=0.900; s=0.053; F=7.471; Q^2=0.457; SPRESS=0.147) \quad (6)$$

$$U_m + 0.0134 (\pm 0.025)logP - 0.023 (\pm 0.012)RDF130e - 0.003 (\pm 0.006) nBT - 0.544 (\pm 0.416) \quad (r=0.900; s=0.053; F=7.471; Q^2=0.529; SPRESS=0.151) \quad (7)$$

$$U_m = +0.003 (\pm 0.006)R - 0.679 (\pm 0.396)ARR - 0.717 (\pm 0.476)BELp2 + 0.474 (\pm 0.814) \quad (r=0.900; s=0.053; F=7.471; Q^2=0.727; SPRESS=0.160) \quad (8)$$

$$U_m = +0.0001 (\pm 0.00004) BE - 0.814 (\pm 0.123)L + 13.808 (\pm 2.941)S-Nt - 29.01 (\pm 7.036) \quad (r=0.990; s=0.013; F=155.754; Q^2=0.713; SPRESS=0.110) \quad (9)$$

$$U_m = -0.069 (\pm 0.051)EH + 22.154 (\pm 20.251)Ch_Nt + 0.151 (\pm 0.145)N-S-Nt - 3.607 (\pm 4.079) \quad (r=0.956; s=0.061; F=7.078; Q^2=0.511; SPRESS=0.254) \quad (10)$$

Аналізуючи отримані QSAR-моделі *структура-антигіпертензивна активність* встановлено, що ΔAT зростає зі збільшенням значень таких молекулярних дескрипторів: об'єм, ліпофільність, рефрактивність молекули. Серед енергетичних параметрів найбільш значущий вплив має енергія нижчої вакантної молекулярної орбіталі та енергія зв'язків, при зниженні значення яких активність збільшується.

$$\Delta AT = -0.044 (\pm 0.019)S + 0.041 (\pm 0.011)V - 24.062 (\pm 7.933)LUMO - 21.062 (\pm 8.297) \quad (r=0.936; s=1.171; F=26.006; Q^2=0.799; SPRESS=1.492) \quad (11)$$

$$\Delta AT = +0.048 (\pm 0.015)V + 0.004 (\pm 0.001)IAE - 27.025 (\pm 9.356)LUMO - 29.957 (\pm 10.172) \quad (r=0.930; s=1.227; F=23.353; Q^2=0.718; SPRESS=1.767) \quad (12)$$

$$\Delta AT = +0.019 (\pm 0.011)V + 0.731 (\pm 0.866)logP - 13.142 (\pm 9.671)LUMO - 19.284 (\pm 13.242) \quad (r=0.825; s=1.879; F=7.844; Q^2=0.500; SPRESS=2.354) \quad (13)$$

$$\Delta AT = +0.051 (\pm 0.028)R - 0.002 (\pm 0.001)BE - 17.152 (\pm 10.844)LUMO - 16.857 (\pm 13.668) \quad (r=0.813; s=1.940; F=7.132; Q^2=0.086; SPRESS=3.470) \quad (14)$$

QSAR-аналіз *структура-діуретична активність* показав найбільший вплив 3D-MoRSE-, RDF-, GETAWAY-дескрипторів, ліпофільності, енергетичних параметрів, просторової будови та розмірів молекули. Зокрема, діуретична активність (V) зростає при збільшенні logP, енергії вищої зайнятої молекулярної орбіталі; зменшенні рефрактивності, об'єму та площі молекули, енергії гідратації. Збільшення заряду на атомі S тіадіазольного циклу призводить також до зростання активності в ряду похідних тіадіазолу.

$$V = -0.493 (\pm 1.155)EH - 0.077 (\pm 0.022) S + 131.424 (\pm 19.444) HOMO + 1251.084 (\pm 174.064) \quad (r=0.994; s=0.455; F=212.087; Q^2=0.972; SPRESS=0.689) \quad (15)$$

$$V = +1.909 (\pm 4.725) logP - 0.072 (\pm 0.041)V + 127.572 (\pm 30.808)HOMO + 1229.78 (\pm 274.421) \quad (r=0.992; s=0.500; F=174.897; Q^2=0.962; SPRESS=0.794) \quad (16)$$

$$V = -0.689 (\pm 0.059)R + 83.574 (\pm 80.641)Ch_S + 158.639 (\pm 16.829)HOMO + 1465.06 (\pm 148.49) \quad (r=0.996; s=0.377; F=309.547; Q^2=0.980; SPRESS=0.577) \quad (17)$$

$$V = -0.426 (\pm 0.35)RDF130e + 0.63 (\pm 0.41)RDF155e + 296.268 (\pm 389.67)JG19 + 3.62 (\pm 2.583) \quad (r=0.855; s=0.815; F=5.422; Q^2=0.523; SPRESS=1.217) \quad (18)$$

$$V = +7.691 (\pm 5.435)H7e + 0.819 (\pm 1.147)Mor14m - 0.251 (\pm 0.157)RDF085m + 3.949 (\pm 2.238) \quad (r=0.881; s=0.834; F=6.923; Q^2=0.574; SPRESS=1.394) \quad (19)$$

Одержані QSAR-моделі з найкращими статистичними показниками використані для прогнозування відповідного виду активності молекул.

Проведене *фармакофорне моделювання* ряду сполук із *кардіопротекторними властивостями* дало змогу розробити фармакофорні

моделі для виявлення та скринінгу кардіопротекторної дії з 4-5 можливими фармакоформними центрами із ступенем взаємного перекриття активних сполук 2,17-3,12. Точність отриманих фармакоформних моделей складає 0,55-0,73. Краща фармакоформна модель містить 5 фармакоформних центрів: три гідрофобні ділянки та дві проєкції акцепторів водневого зв'язку (рис. 11). Створена фармакоформна модель містить дві пари фармакоформних центрів, які знаходяться на протилежних краях та однієї гідрофобної ділянки розташованої біля центру фармакофора. Кожна з цих пар сформована з близько розташованих (відстані 2,85 та 3,79 Å відповідно) гідрофобного фармакоформного центру та проєкції донора водневого зв'язку. Одержана фармакоформна модель використана для *in silico* скринінгу молекулярних баз даних з метою ідентифікації хітів та цілеспрямованого пошуку нових кардіопротекторів. Проведено узгодження з фармакоформною моделлю бази віртуальних сполук. Фармакоформне моделювання дозволило вибрати структури перспективних сполук. На основі аналізу узгодженої з фармакоформною моделлю конформації сполук вибрано похідні іміно-1,3-тіазолу з піперазиновим та алільним фрагментами в 2 положенні тіазольного циклу (рис. 12).

Розроблено *фармакоформні моделі* для виявлення та скринінгу *діуретичної дії*. Всі отримані моделі складаються з чотирьох фармакоформних центрів, ступінь взаємного перекриття активних сполук 8,60-9,30, точність класифікації 0,63-

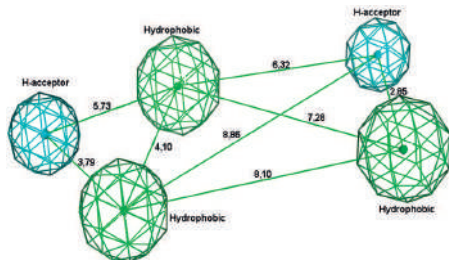


Рис. 11. Фармакоформна модель для сполук з кардіопротекторними властивостями

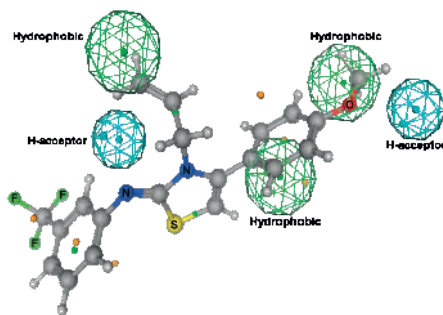
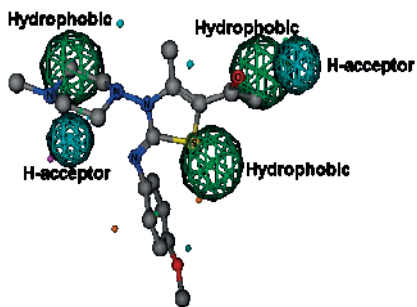


Рис. 12. 5-Ацетил-4-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-(4-метоксифеніліміно)-2,3-дигідротіазол та [3-аліль-4-(4-метоксифеніл)-3*H*-тіазол-2-іліден]-(3-трифлуорометилфеніл)амін в узгоджених з кардіопротекторною фармакоформною моделлю конформаціях.

0,74. Краща фармакофорна модель (рис. 13А) містить, крім ароматичного ядра, одну проекцію донора водневого зв'язку та дві проекції акцепторів водневого зв'язку. На краях фармакофорної моделі знаходяться дві проекції акцептора водневого зв'язку та одна проекція донора водневого зв'язку, утворюючи трикутник зі сторонами 4,45 Å, 6,86 Å та 8,44 Å. Проведене узгодження з фармакофорною моделлю бази віртуальних сполук дозволило вибрати структури перспективних сполук. Так, відхилення фармакофорних центрів для *N*-(5-метил-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-пропіонамід від центрів фармакофорної діуретичної моделі становить 0,075Å (рис. 13В). Ідентифіковано модеруючу роль замісника у 5-у положенні тіадіазольного кільця на силу діуретичного ефекту *in vivo*. Отримані дані свідчать, що замісники з позитивним індуктивним та мезомерним ефектом у цьому положенні можуть сприяти кращій афінності досліджуваних молекул до їх біомішені (якою з найбільшою ймовірністю є карбоангідраза II).

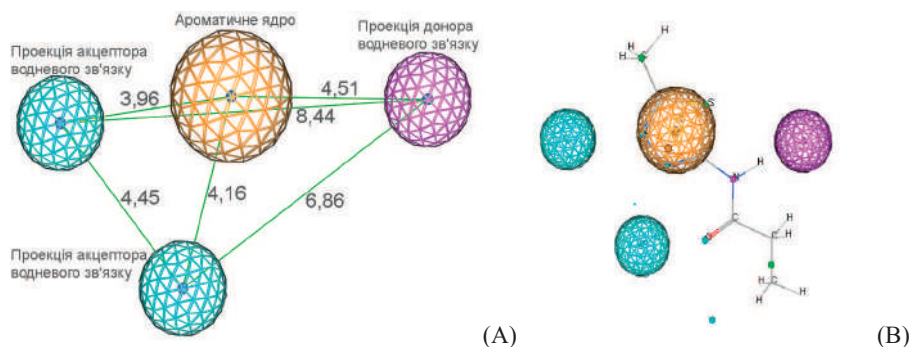


Рис. 13. Фармакофорна діуретична модель (А). *N*-(5-метил-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-пропіонамід в узгодженій з фармакофорною моделлю конфорації (В).

Подальші модифікації фрагментів у 5-у положенні тіадіазольного скаффолду є перспективним напрямом для розширення бібліотеки потенційних діуретичних сполук.

Проведено визначення ймовірного *фармакофору* для виявлення *гіпотензивної активності*. Структурно найкраща модель складається з ароматичного кільця, двох гідрофобних областей та проекції акцептора водневого зв'язку з характерним взаємним просторовим розташуванням, точність 0,61 (рис. 14А). Під проекцією акцептора водневого зв'язку мається на увазі область з підвищеною електронною густиною (поблизу потенційних донорів електронної пари), при потрапленні в яку атомів Гідрогену біомішені з достатнім додатнім парціальним зарядом утвориться водневий зв'язок. Дослідження узгодженості активних речовин із фармакофорною моделлю виявило потенційну взаємодію тетразолowego кільця валсартану з біомішенню (рис. 14В) в якості акцептора водневого зв'язку та через механізм ароматичної

взаємодії (стекинг або π - π взаємодія). Це добре узгоджується з літературними даними, за якими основна взаємодія валсартану з рецептором ангіотензину II реалізується через водневий зв'язок Arg167 з N тетразолового кільця та

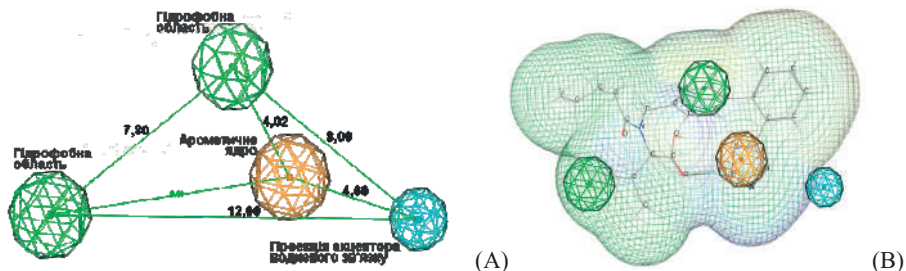


Рис. 14. Фармакофорна гіпотензивна модель (А). Молекула валсартану з узгодженій з фармакофорною моделлю конформації (RMSD=0,989Å) (В).

через ароматичну взаємодію цього ж тетразолового фрагмента з ароматичним кільцем фенілаланіну Phe182. Проведене узгодження з фармакофорною моделлю бази віртуальних сполук дозволило вибрати перспективні структури (рис. 15).

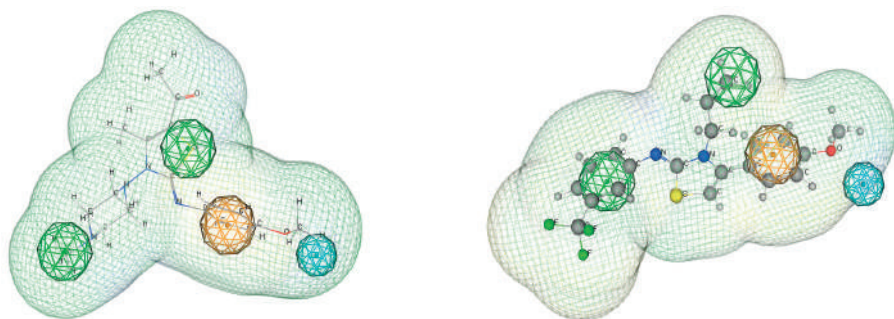


Рис. 15. 5-Ацетил-4-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-(4-метоксифеніліміно)-2,3-дигідротіазол та [3-аліл-4-(4¹-метоксифеніл)-3*H*-тіазол-2-іліден]-(3²-трифлуорометилфеніл)амін в узгоджених з гіпотензивною моделлю конформаціях.

У 5-ацетил-4-метил-3-(4-метилпіперазин-1-іл)-2-(4-метоксифеніліміно)-2,3-дигідротіазолі ароматичне ядро фармакофора з'єднане з 2 положенням тіазолідину через іміно-лінкер, а в ролі акцептора водневого зв'язку – Оксиген метоксильної групи у *n*-положенні, узгоджена з фармакофорною моделлю конформація характеризується RMSD=0,723Å. Структура [3-аліл-4-(4¹-метоксифеніл)-3*H*-тіазол-2-іліден]-(3²-три-флуорометилфеніл)аміну узгоджується з фармакофорною моделлю (RMSD=0,571Å); за ароматичну взаємодію відповідає фенільне ядро С4 тіазолідину, яке знаходиться по центру відповідної фармакофорної нотації, а в ролі акцептора водневого зв'язку виступає Оксиген ОСН₃ *n*-положення. Гідрофобні

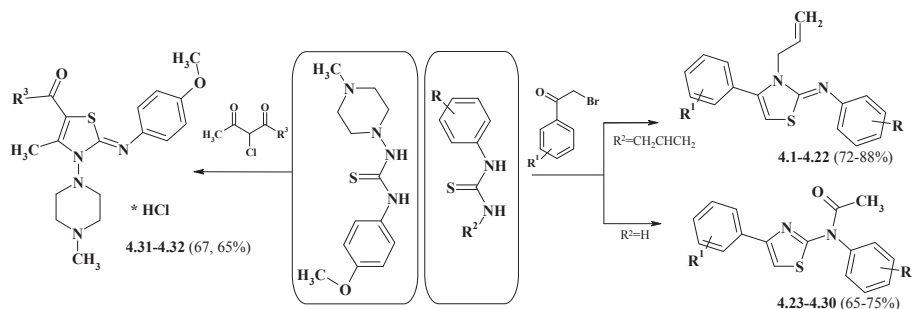
області фармакофорної моделі співпадають із розташуванням іншого фенільного кільця (приєднаного до другого положення тiazолідину через іміно-лінкер) та положенням атома Карбону N-алільної групи. У зв'язку з взаємною узгодженістю біофорних центрів валсартану та [3-аліл-4-(4'-метокси-феніл)-3H-тіазол-2-іліден]-(3'-трифлуорометил-феніл)аміну можна висунути гіпотезу про афінність цієї сполуки до рецепторів ангіотензину II, яка потребує подальших досліджень.

Одержані фармакофорні моделі можуть у подальшому застосовуватись для *in silico* скринінгу молекулярних баз даних з метою ідентифікації віртуальних хітів.

Спрямований синтез та фармакологічні дослідження синтезованих сполук

На основі докінгових досліджень, фармакофорного моделювання, прогнозування активності, токсичності та за отриманими QSAR-моделями здійснено цілеспрямований синтез найбільш перспективних сполук та проведено їх фармакологічний скринінг. Похідні 2-ариліміно-1,3-тіазолу **4.1-4.22** одержували за реакцією Ганча конденсацією несиметричних заміщених тіосечовин з бром-4-R¹-ацетофенонами в етанолі. Нові похідні N₁-(4-(R₁-феніл)-1,3-тіазол-2-іл)-N₁-(R-феніл)ацетаміду **4.23-4.30** було отримано шляхом ацетилювання похідних тіосечовини оцтовим ангідридом. При взаємодії N-(4-метоксифеніл)-N-(4-метилпіперазин-1-іл)тіосечовини з 3-хлоропентан-2,4-діоном або етил-2-хлорацетатом в середовищі етанолу одержано 5-ацетил- **4.31** або 5-карбоксіетил- **4.32** заміщені 4-метил-2-(4'-метоксифеніл)іміно-2,3-дигідротіазоли з 1-метилпіперазиновим фрагментом в положенні 3 (схема 14).

Схема 14



Результати проведених фармакологічних досліджень щодо впливу на ССС дозволили засвідчити, що досліджувані сполуки проявляли кардіотропну дію, різну за ступенем виразності та тривалістю. Найсуттєвіший гіпотензивний ефект, що є аналогічним за тривалістю та силою ефекту валсартану, притаманний **4.22** та **4.31**, які як і референтний препарат, не впливали на ЧСС. Найсуттєвіший кардіопротекторний ефект притаманний сполуці-лідеру **4.18** – [3-аліл-4-(4'-метоксифеніл)-3H-тіазол-2-іліден]-(3'-трифлуорометилфеніл)аміну (умовна назва Кардіазол), що проявив поліфармакологічну дію. Загалом для одержаних

похідних тіазолу характерне поєднання кардіопротекторної, антигіпертензивної, антиоксидантної та актиксудативної дії (рис. 16). Рівень та вид активності залежить від особливості субституентів у положеннях 2,3 та 4 базового гетероциклу.

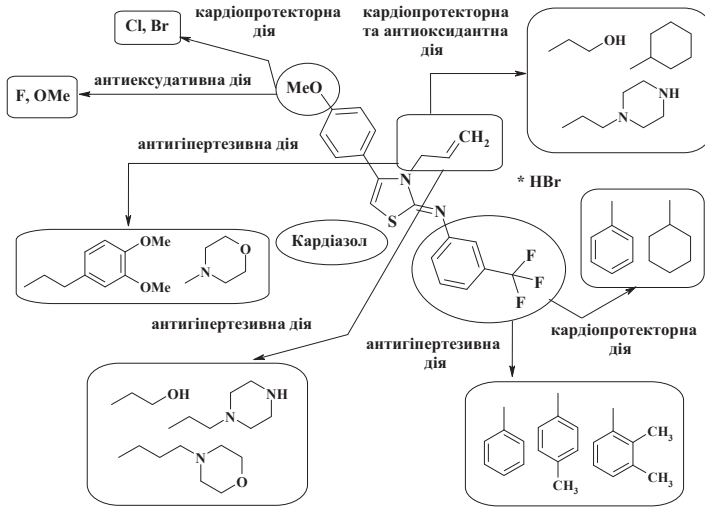
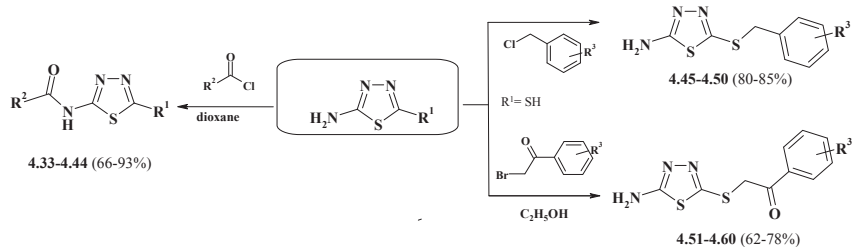


Рис. 16. Потенційний кардіопротектор Кардіазол та деякі особливості кореляції структура-дія.

Потенційні діуретики, а саме *N*-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщені аміди кислот алканкарбонового ряду **4.33-4.44** одержано взаємодією 2-аміно-5-алкіл-1,3,4-тіадіазолу з відповідними ацилхлоридами; алкілюванням 2-аміно-1,3,4-тіадіазол-5-тіолу заміщеними бензилхлоридами або похідними α -бромацетофенону одержано групу *S*-алкільованих аналогів **4.45-4.60** (схема 15).



$R^1 = CH_3, C_4H_9, (CH_3)_2CHCH_2, R^2 = CH_3, C_2H_5, C_3H_7, (CH_3)_2CH, R^3 = H, 4-Cl, 4-Br, 4-F, 4-NO_2, 2-Cl, 2,4-Cl_2, 2,6-Cl_2, 2,4-F_2, 2-CH_3, 4-OCH_3$

Проведені дослідження діуретичної активності показали, що всі синтезовані сполуки наближаються до або перевищують препарати порівняння (ГХТ та АЦЗ). Сполука **4.33** збільшувала добовий діурез в порівнянні з інтактним добовим контролем (ІК) в 2,14 раз, в 1,4 та 1,5 раз в порівнянні з ГХТ та АЦЗ. Сполука

4.36 перевищувала дію ГХТ в 1,6 та АЦЗ – в 1,8 раз; **4.45** збільшувала діурез в 2,3 рази, що в 1,5 та 1,6 рази перевищувало дію ГХТ та АЦЗ. Діуретична активність **4.51** більша в 2,1 раз за ІК, в 1,4 та 1,5 раз за ГХТ та АЦЗ. Таким чином, найвищу діуретичну активність проявила сполука **4.36** – *N*-(5-метил-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-пропіонамід (умовна назва Урокарб), перевищуючи на 54% активність ГХТ та на 67% АЦЗ. Важливо відзначити, що окрім діуретичного ефекту похідним тіадіазолу характерна кардіопротекторна, антиексудативна та антиоксидантна активності (рис. 17).

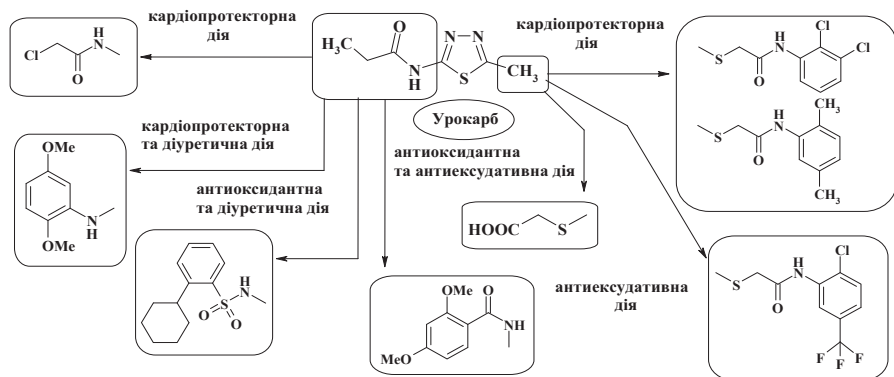


Рис. 17. Потенційний діуретик Урокарб та деякі особливості кореляції структура-дія в ряду похідних тіадізолу.

Результати докінгових досліджень свідчать про прогнозовану афінність до біомішені 3o2g (-10,8) та дозволяють припустити подібності механізму дії Кардіазолу до мельдонію. Значення скорингових функцій до біомішеней, що асоційовані з гіпотензивною, гіполіпідемічною, протизапальною, протипухлинною активністю: 1r4l (-8,6), 3nxq (-7,7), 4bzr (-8,0), 3r8a (-8,7), 3tmz (-8,1), 3ld6 (-8,82), off (-7,1), cox2 (3ln1)(-7,02), uxj (-7,4), підтверджують ймовірний афінитет Кардіазолу до різних біомішеней і можуть свідчити про мультитаргентність дії.

В серії експериментальних фармакологічних дослідів встановлено поліфармакологічну дію Кардіазолу. Кардіазол проявляє виразну кардіотропну дію, співмірну з препаратами порівняння – левокарнітином та мельдонієм: достовірно зменшує вдвічі максимальну швидкість фази скорочення ізольованих кілець аорти на гіпоксію, позитивно впливає на їх тонус та процеси розслаблення.

На адреналіновій моделі інфаркту міокарда у білих шурів встановлено, що Кардіазол має кардіопротекторний ефект та спричиняє зниження рівня летальності на 21,3%, покращує біохімічний профіль маркерів патологічного процесу (ЛСТ в 2,4, ЛДГ в 1,6, МВ-КФК в 1,9 р. менше в порівнянні до групи “інфаркт міокарда” (модельна патологія)) та нормалізує зміни на ЕКГ.

Результати досліджень антигіпертензивної активності засвідчили зниження АТ при дії Кардіазолу через 60 хв на 12,8% і на 16,7% через 180 хв та відсутність його впливу на ЧСС.

Антиоксидантна активність Кардіазолу *in vitro* становить 70,3% відносно кверцетину. При оцінці інтенсивності вільно-радикального окиснення в гомогенаті тканин міокарду на адреналіновій моделі інфаркту міокарду встановлено антиоксидантний ефект Кардіазолу, який проявлявся в пониженні маркерних продуктів: АФГ на 28 %, КФГ на 37 %; підвищенні активності СОД на 46 % та ГПР на 57 % в порівнянні до групи «модельна патологія».

При моделюванні гіпоксії з гіперкапнією в дослідах на білих щурах встановлена антигіпоксична активність Кардіазолу, що становить 151,49% порівняно з контролем і перевищує активність препаратів порівняння: пентоксифіліну на 33,22%, мексидолу на 9,55%.

Застосування Кардіазолу в умовах експериментальної гіперліпідемії у білих щурів має помірний гіполіпідемічний ефект, однак вищий за нікотинову кислоту. Ліпідний профіль при застосуванні Кардіазолу характеризується зниженням рівнів загального холестерину, ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності, тригліцеридів, а також зниженням рівня глюкози крові. Разом з тим зростає рівень ліпопротеїдів високої щільності та значення коефіцієнта атерогенності.

При дослідженні протизапальної активності Кардіазолу на карагеніновій моделі запального набряку лапи білих щурів встановлено зменшення набряку на 33,2%, що є співмірним з ібупрофеном. Анальгетична активність Кардіазолу на моделі “оцтових корчів” у білих щурів становить 47%.

Встановлено цитотоксичний ефект Кардіазолу: клітини HL-60 промієлоцитарного лейкозу людини були найчутливішими до дії Кардіазолу (IC_{50} 7,5 мкг/мл). Чутливість пухлинних клітин до дії Кардіазолу знижувалася у наступному порядку: лейкоз > карцинома шийки матки > карцинома легень > гліобластома > карцинома молочної залози. Кардіазол має низьку цитотоксичність щодо псевдо-нормальних клітин та лімфоцитів периферичної крові людини *in vitro*. Кардіазол у дозі 1 та 100 мкг/мл викликає проапоптичні зміни (конденсація та фрагментація хроматину) у 3,4% та 6,0% клітин НЕК293 та лімфоцитів крові, при цьому не викликаючи в них пошкодження ДНК.

В зразках плазми щурів при внутрішньоочеревинному введенні Кардіазолу в дозі 50 мг/кг протягом 7 діб, з частотою один раз на добу не спостерігалось суттєвих змін рівнів ферментів печінки, в порівнянні до інтактних тварин, що є свідченням відсутності гепатотоксичних проявів при застосуванні Кардіазолу. LD_{50} становить 320 мг/кг при внутрішньоочеревинному та 5000 мг/кг при внутрішньошлунковому введенні білим мишам.

Урокарб як потенційний діуретик збільшував добовий діурез щурів в 2,5 рази в порівнянні з контролем, з гідрохлортіазидом – в 1,6 рази та з ацетазоламідом – в 1,8 рази, при цьому основні показники загального аналізу сечі залишалися на

рівні інтактних тварин. Однак, відмічалось зміщення рівня рН в слабколужну сторону – до 8,3, що є характерним фармакокінетичним параметром тіадіазольних діуретиків. Рівень екскреції Na^+ , Cl^- та K^+ перевищував аналогічні показники в групі контролю, проте вирізнявся по відношенню до референс-препаратів нижчим рівнем виведення Cl^- та K^+ .

Урокарб проявляє протизапальну (30,2%) та антиоксидантну (63,4% відносно кверцетину) активність.

При дослідженні цитотоксичної дії Урокарбу встановлено, що клітини лінії НерG2 гепатокарциноми людини були найчутливішими ($\text{IC}_{50} = 9,4$ мкг/мл). Речовина є слабоцитотоксичною щодо псевдо-нормальних клітин - IC_{50} для фібробластів миші НН3Т3 >100 мкг/мл, IC_{50} (для НЕК293) = 89,6 мкг/мл.

LD_{50} Урокарбу становить 480 мг/кг при внутрішньоочеревинному та 1000 мг/кг при пероральному введенні. Біохімічні дослідження показали, що сполука не викликає ураження печінки.

Масштабування синтезу, розробка методик контролю якості та біоаналітичні дослідження сполук лідерів

Для перспективних сполук-лідерів Кардіазолу та Урокарбу проведено дослідження щодо масштабування синтезу та розробки методик контролю якості.

З урахуванням концепції «Quality by design» та принципів «зеленої хімії» здійснено масштабування та апробовано синтез речовин у промислових умовах на базі ПАТ «Фармак». Визначено оптимальні умови синтезу, на підставі яких розроблено технологічні блок-схеми промислового синтезу Кардіазолу та Урокарбу. Розроблено методи контролю якості Кардіазолу та Урокарбу: методики ідентифікації, кількісного визначення та контролю супутніх домішок. Проведені дослідження Кардіазолу в умовах деградації (кислотної, основної, термічної, пероксидної) дозволили передбачити потенційні домішки та продукти розкладу під час зберігання/процесу виробництва. Всі розроблені і апробовані методики, розраховані параметри відповідають валідаційним критеріям.

Для розробки параметрів стандартизації використовували зразки Кардіазолу та Урокарбу очищені подвійною кристалізацією, за даними хроматографічного аналізу чистота - 99%. З фізико-хімічних методів були обрані УФ-спектофотометрія та ВЕРХ. За розробленими методиками було складено специфікацію, що покладено в основу контролю якості субстанцій у процесі фармацевтичної розробки та дослідження стабільності субстанцій.

Розроблено методики кількісного визначення Кардіазолу методом ВЕРХ (колонка С8 (250*4,6 мм); швидкість рухомої фази 1 мл/хв; температура термостату 35 °С; довжина хвилі детектування 300 нм, час утримування 13,9 хв) (рис.18А) та Урокарбу (колонка С18 (250*4,6) мм; швидкість рухомої фази 0,5 мл/хв; температура термостату 25 °С; довжина хвилі детектування 251 нм, час утримування 3,56 хв) (рис.18В).

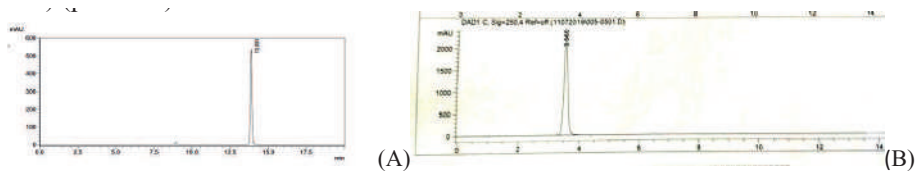


Рис.18. Хроматограми досліджуваного розчину Кардіазолу (А) та Урокарбу (В)

Методики валідовані згідно з ДФУ, апробовано вплив різних факторів, таких як, швидкість потоку, склад рухомої фази та температура термостату колонки. Встановлено, що вплив цих факторів є незначущим та не впливає на результати, отримані за цими методиками.

Проведено експериментальне визначення ліпофільності та зв'язування з білками плазми крові Кардіазолу та Урокарбу. LogD при рН 7.4 становить 4,5 для Кардіазолу та 0,20 для Урокарбу, що відповідає вимогам до потенційних ЛЗ.

Сформовано уніфіковану процедуру проведення та валідації біоаналітичних методик визначення Кардіазолу та Урокарбу у плазмі крові. Розроблена процедура має чітку послідовність та критерії прийнятності для кожного етапу. Обґрунтовано можливість застосування ВЕРХ/МС для проведення кількісного визначення Кардіазолу та Урокарбу в плазмі крові (рис. 19, 20). Розроблена біоаналітична методика ґрунтується на аналізі аналіту в зразках плазми після попереднього осадження білків. Проведена оптимізація та оцінка рухомої фази, швидкості потоку та хроматографічної колонки (Discovery C18, Eclipse C18, Intersil ODS gum, X-terra MSC18). Розроблені біоаналітичні методики визначення Кардіазолу та Урокарбу в біологічних рідинах є чутливими, специфічними та експресними.

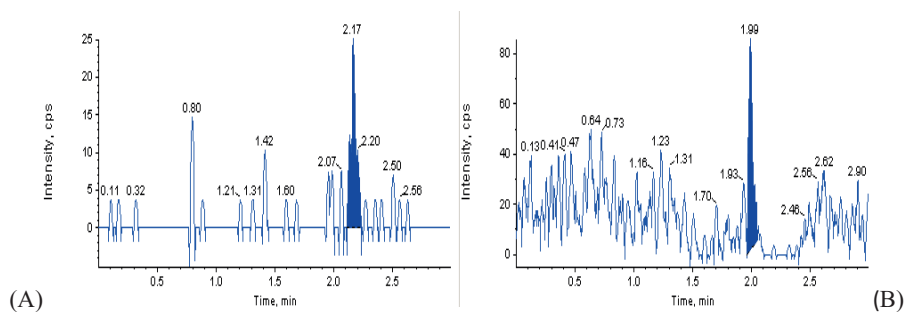


Рис. 19. Хроматограми Кардіазолу (А) та дифенконазолу (вн. стандарт) (В)

Розроблено підходи для визначення таких валідаційних параметрів, як «специфічність/селективність», «лінійність/калібрувальна модель», «правильність та прецизійність», «ефект переносу», «стабільність при розведенні», «ступінь ізолювання» та «ефект матриці», стабільність та

запропоновано уніфіковані форми протоколів валідації кількісних біоаналітичних методик визначення Кардіазолу та Урокарбу, що дозволяють систематизувати результати біоаналітичної методології.

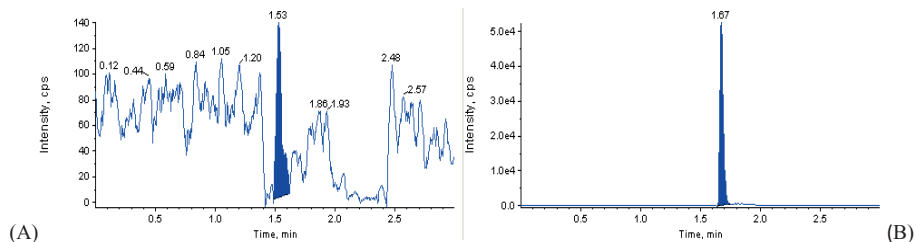


Рис. 20. Хроматограми Урокарбу (А), етомідату (внутрішній стандарт) (В)

Доведено лінійну залежність між концентрацією та площею хроматографічних піків Кардіазолу та Урокарбу в діапазоні концентрацій 1 нг/мл – 100 нг/мл. Рівняння регресії: $y=0.0141x+0.00146$, $r^2=0.9985$ (Кардіазол); $y=0.00365x+0.000177$, $r^2=0.9993$ (Урокарб). Розроблені біоаналітичні методики визначення Кардіазолу та Урокарбу можуть бути застосовані для вивчення фармакокінетики, а також при проведенні досліджень біоеквівалентності *in vivo* та терапевтичному моніторингу потенційних ЛЗ.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне, методологічне та експериментальне обґрунтування і практичне вирішення наукової проблеми – цілеспрямованого пошуку на основі віртуального скринінгу та раціонального дизайну, синтезу та вивченню фізико-хімічних, фармакологічних властивостей біологічно активних сполук на основі п'ятичлених гетероциклів та споріднених гетероциклічних систем з метою подальшого впровадження в медичну практику інноваційних засобів для лікування серцево-судинних захворювань.

1. Встановлено, що *in silico* прогнозування біологічної активності, токсичності, лікоподібних параметрів, молекулярних дескрипторів, афінності згрупованих функціоналізованих похідних п'ятичлених гетероциклів та споріднених гетероциклічних систем у сфокусовані суб-бібліотеки дозволяє обґрунтувати вибір базових структур і напрямки їх оптимізації та створити теоретичну платформу для *de novo* дизайну інноваційних ЛЗ для лікування серцево-судинних захворювань.

2. Опрацювання масивів гетероциклічних сполук на предмет оцінки можливого механізму біологічної дії з використанням молекулярного докінгу дозволило відібрати групу похідних 1,3-тіазол-2-іміну із морфоліновим фрагментом для спрямованого синтезу як гіпотензивні агенти, похідні 1,3-тіазолу з гідроксиетильним, піперазиновим, алільним фрагментами та похідні 1,3,4-тіадіазолу як потенційно високоафінні ліганди бутиробетайнгідроксилази та функціоналізовані тіадіазоли як інгібітори карбоангідрази II.

3. На основі *in silico* скринінгу здійснено дизайн структури лікоподібних молекул та запропоновано оптимальні методи синтезу (для деяких вперше), що дозволило вперше одержати та охарактеризувати:

- нові функціоналізовані похідні *N*-арил(циклоалкіл)-2,3-дигідро-1,3-тіазол-2-іміни, які містять поєднання кількох привілейованих суб-структур – морфоліну, піперазину, гідроксиетил(пропіл)у тощо, в одній молекулі на основі взаємодії *N,N'*-дизаміщених тіосечовин з галогенкетонами в умовах реакції Ганча;

- нові *N*-(5-*R*-1,3-тіазол-2-іл)-2-морфолін-4-іл-2-оксоацетаміди та *N*-[5-*R*-бензил-1,3-тіазол-2-іл]-4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2-карбоксаміди шляхом *one-pot* трикомпонентної реакції *N*-(5-*R*-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-2-хлорацетамідів з сіркою і морфоліном та наступною взаємодією з етилендіаміном;

- рядових 2-заміщених 5-бензил-4-тіазолідинонів в реакції [2+3]циклоконденсації тіосемікарбазонів з естерами альфа-бром-арилпропіонових кислот;

- 5-(*R*-меркапто)-1,3,4-тіадіазол-2-аміни та 5-(*R*-аміно)-1,3,4-тіадіазол-2-тіоли, які модифіковано за аміно- або меркаптогрупою з утворенням нових *N*-(5-*R*-1,3,4-тіадіазол-2-іл)бензосульфонамідів, *N*-{5-*R*-[(2-оксоетил)сульфаніл]-1,3,4-тіадіазол-2-іл}-2-*R*-карбоксамідів, а також неописаних поліядерних неконденсованих гетероциклічних ансамблів, що містять два тіадіазольних цикли та інші (гет)арильні фрагменти як вторинні фармакофори;

- неописані в літературі тризаміщені 1,2,4-тріазол-3-тіони з арильними, морфоліновим та піперидиновим замісниками модифікацією 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазоло-3-тіонів гетероциклічними амінами в умовах реакції Манніха;

- бензо[*f*]піридол[1,2-*a*]індол-6,11-діони на основі хлорангідриду 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]піридо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти як ацилюючого агенту ряду «фармакологічно привабливих амінів»;

- нові 1*H*-11-тіа-1,3-діаза-бензо[*b*]флуорен-2,4,5,10-тетраони та споріднені 3*H*-11-тіа-1,3-діаза-бензо[*b*]флуорен-4,5,10-тріони за розробленим тристадійним підходом;

- нові 2-[4-гідрокси-3,5-(ди-*тrem*-бутил)феніл]-1,4-нафтохінони взаємодією 3-хлор-2-[4-гідрокси-3,5-(ди-*тrem*-бутил)феніл]-1,4-нафтохінону з амінокислотами.

4. Фармакологічний скринінг синтезованих сполук дозволив виділити сполуки з високою кардіопротекторною, гіпотензивною, протизапальною, антиоксидантною та діуретичною активністю, а також встановити закономірності структура-дія для цілеспрямованого пошуку нових сполук-лідерів. Одержані QSAR-моделі кількісної залежності активності від величин молекулярних дескрипторів можуть бути використані для прогнозування відповідного виду активності нових БАР на основі п'ятичлених гетероциклів.

5. Виділено нові можливі фармакофори кардіопротекторної, антигіпертензивної та діуретичної дії на основі фармакофорного моделювання. Зокрема, ідентифіковано модеруючу роль замісника у 5-у положенні тіадіазольного кільця на силу діуретичного ефекту; замісники з позитивним індуктивним та мезомерним ефектом сприяють афінності молекул до карбоангідрази II. Запропоновані фармакофорні моделі можуть бути застосовані для *in silico* скринінгу бібліотек сполук з метою ідентифікації структур – хітів.

6. Показано, що комплекс *in silico* підходів (молекулярний докінг, фармакофорне моделювання, QSAR, тощо) є ефективним інструментом оптимізації структури та цілеспрямованого синтезу нових похідних п'ятичленних гетероциклів, що підтверджено ідентифікацією сполук-лідерів: [3-аліл-4-(4'-метоксифеніл)-3*H*-тіазол-2-іліден]-(3'-трифлуорометилфеніл)аміну гідроброміду (Кардіазолу) та N-(5-метил-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-пропіонаміду (Урокарб), які рекомендовано для поглиблених досліджень як потенційні лікарські засоби.

7. Для Кардіазолу експериментально підтверджено поліфармакологічну дію, що узгоджується з встановленою (докінгові дослідження) мультитаргентністю:

- кардіопротекторний ефект *in vitro* співмірний з левокарнітином та мельдонієм, що підтверджено *in vivo* (адреналінова модель інфаркту міокарду) та супроводжується антигіпоксичною активністю та антигіпертензивною дією;

- антиоксидантний ефект *in vitro* та *in vivo*, підтверджено зниженням рівня продуктів вільно-радикального окиснення та підвищенням активності антиоксидантних ензимів;

- помірний гіполіпідемічний ефект вищий за препарат порівняння - нікотинуво кислоту. Ліпідний профіль при застосуванні Кардіазолу в умовах патології характеризується зниженням рівнів холестерину, ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності, тригліцеридів, глюкози крові та зростанням рівня ліпопротеїдів високої щільності і коефіцієнта атерогенності;

- протизапальна та анальгетична активність є співмірними з ібупрофеном;

- цитотоксичний ефект: клітини HL-60 промієлоцитарного лейкозу людини були найчутливішими до дії Кардіазолу (IC₅₀ 7,5 мкг/мл);

- Кардіазол характеризується задовільним токсикологічним профілем *in vitro* та *in vivo*: (LD₅₀ 320 мг/кг (внутрішньоочеревино), 5000 мг/кг (внутрішньошлунково), низька цитотоксичність щодо псевдо-нормальних клітин та лімфоцитів крові людини та відсутність гепатотоксичних проявів.

8. На підставі проведених досліджень встановлено, що Урокарб може бути рекомендований для поглибленого вивчення як потенційний діуретик:

- збільшує добовий діурез у білих щурів в 2,5 рази в порівнянні з контролем, що перевищує ефект гідрохлортіазиду та ацетазоламідру (в 1,6 та 1,8 раз), рівень екскреції Na⁺, Cl⁻, та K⁺ перевищує контрольні значення, проте вирізняється нижчим рівнем виведення йонів K⁺ та Cl⁻ порівняно з препаратами порівняння;

- проявляє протизапальну та антиоксидантну активність;

- проявляє цитотоксичну дію стосовно ракових клітин лінії гепатокарциноми НерG2 (IC₅₀ 9,4 мкг/мл);

- LD₅₀ становить 480 мг/кг при внутрішньоочеревиноному та 1000мг/кг при пероральному введенні; не викликає ураження печінки.

9. Показано можливість масштабування синтезу Кардіазолу та Урокарбу в промислових умовах, що дозволило встановити оптимальні технологічні параметри та розробити блок-схеми промислового синтезу зазначених потенційних ЛЗ.

10. Запропоновано методи контролю якості Кардіазолу та Урокарбу за розробленими та валідованими методиками ВЕРХ та спектрофотометричного

аналізу, які дозволяють проаналізувати діючу речовину, профіль домішок різного генезу та можуть бути використані при впровадженні зазначених потенційних ЛЗ у виробництво та медичну практику.

11. Експериментально визначені показники ліпофільності та зв'язування з білками плазми Кардіазолу та Урокарбу відповідають вимогам до потенційних ЛЗ.

12. Для визначення Кардіазолу та Урокарбу в біологічних рідинах може бути використаний розроблений високочутливий, специфічний, відтворюваний, швидкий і високопродуктивний аналіз ВЕРХ/МС, який підтверджений для кількісної оцінки в плазмі крові людини. Доведена лінійна залежність між концентрацією та площею хроматографічних піків Кардіазолу та Урокарбу в діапазоні концентрацій 1-100 нг/мл. Розроблені біоаналітичні методики визначення Кардіазолу та Урокарбу можуть бути застосовані для вивчення фармакокінетики, біоеквівалентності та при терапевтичному моніторингу потенційних ЛЗ.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гаврилюк ДЯ, Зіменковський БС, **Драпак ІВ**, Атаманюк ВВ, Лесик РБ. Докінгові дослідження та QSAR-аналіз 4-(3,5-діарил-4,5-дигідро-1-Н-піразол-1-іл)пропіонової кислоти), які виявляють протиракову активність *in vitro*. Фармацевтичний журнал. 2009;6:69-75. (*Особистий внесок* – планування дослідження, розрахунок молекулярних дескрипторів, встановлення зв'язку структура-активність, обговорення та узагальнення результатів, оформлення статті).
2. Мосула ЛМ, Зіменковський БС, Огурцов ВВ, Гаврилюк ДЯ, **Драпак ІВ**, Лесик РБ. Протипухлинна активність та QSAR-аналіз похідних роданіну з бензгіазольним фрагментом у молекулах. Фармацевтичний журнал. 2010;2:77-83. (*Особистий внесок* – постановка задачі дослідження, розрахунок молекулярних дескрипторів, аналіз даних протипухлинної активності, QSAR-аналіз, обговорення та узагальнення результатів, оформлення статті).
3. Камінський ДВ, **Драпак ІВ**, Зіменковський БС, Лесик РБ, Хилюк ДВ. Використання druk-like характеристик у пошуку нових біологічно активних характеристик у пошуку нових біологічно активних сполук з ряду 2-меркаптоарил(гетерил)акрилових кислот та споріднених гетероциклічних систем. Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. 2011;1-2(10-11):180-187. (*Особистий внесок* – участь в постановці завдання та дизайну роботи, участь *in silico* дослідженнях, обговоренні результатів, оформленні статті).
4. Крицишин АП, **Драпак ІВ**, Зіменковський БС, Огурцов ВВ, Лесик РБ. In silico підходи для раціонального дизайну потенційних протиракових агентів з групи хромено [4',3':4,5]тіопірано[2,3-d]гіазолу. Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. 2011;1-2(10-11):188-196. (*Особистий внесок* - планування експерименту, *in silico* дослідження, аналіз та узагальнення отриманих даних, оформлення статті).
5. **Драпак ІВ**, Кленіна ОВ, Огурцов ВВ, Голос ІЯ, Цепелевські ГО, Банний ІП. Використання квантово-хімічних дескрипторів для прогнозування

- діуретичної і бактеріостатичної активності *e*-карбоксіпентиламідів 4-*N*-сульфамідооксаніло-вих кислот. Запорожський медичинський журнал. 2011;13(4):67-71. (*Особистий внесок* – постановка задачі дослідження, участь в *in silico* дослідженнях, обговоренні результатів, оформленні статті).
6. Klenina O, **Драпак І**, Chaban T, Ogurtsov V, Chaban I, Golos I. QSAR studies of some thiazolo[4,5-*b*]pyridines as novel antioxidant agents: enhancement of activity by some molecular structure parameters. Chemistry & chemical technology, 2013;7(4):397-404. (*Особистий внесок* – участь в постановці завдання та дизайну роботи, *in silico* дослідженнях, обговоренні результатів, оформленні статті).
 7. Фігурка ОМ, **Драпак ІВ**, Курка МС, Губрій ЗВ, Хомяк СВ. Синтез і властивості 3-амінокислотно замічених 2-(3,5-дитретбутил-4-гідроксифеніл-1,4-нафтохінонів. Вісник Національного університету»Львівська політехніка». 2014;787:224-230. (*Особистий внесок* – постановка задачі дослідження, розробка та апробація методики синтезу, участь в експериментальних дослідженнях, обговоренні результатів, оформленні статті).
 8. Len Yu, **Драпак І**, Musyanovych R, Zagorij G, Novikov V. Heterocyclization of ethy-2-amino-4,9-dioxo-4,9-dihydronaphtho [2,3-*b*]thiophene-3-carboxylate with arylisocyanates. International Journal of Current Research in Chemistry and Pharmaceutical Sciences. 2015;2(5):47-49. (*Особистий внесок* – постановка задачі дослідження, розробка та апробація методики синтезу, участь в експериментальних дослідженнях, обговоренні результатів, оформленні статті).
 9. Len Yu, **Драпак І**, Musyanovych R, Zagorij G, Novikov V. One-pot synthesis of novel 2-arylnaphtho[2',3':4,5}thieno[2,3-*d*][1,3]pyrimidine-4,5,10(3*H*)-triones. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. 2015; 7(4):1470-1472. (*Особистий внесок* – постановка задачі дослідження, розробка та апробація методики синтезу, участь в експериментальних дослідженнях, обговоренні результатів, оформленні статті).
 10. Len Yu, **Драпак І**, Kurka M, Zagorij G, Stasevych M, Novikov V. Synthesis of New Derivatives of Benzof[*f*]Pyrido[1,2-*a*]Indole Carboxylic Acid. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2015;6(3):1749-1754. (*Особистий внесок* – постановка задачі дослідження, розробка методики синтезу, участь в експериментальних дослідженнях, обговоренні результатів, оформленні статті).
 11. Yeromina HO, **Драпак ІВ**, Perekhoda, LO, Yaremenko VD, Demchenko AM. Synthesis of 2-(4-aryl(adamantyl)-2-phenyliminothiazol-3-yl)-ethanol derivatives and prediction of their biological activity. Der Pharma Chemica. 2016; 8(3):64-70. (*Особистий внесок* – постановка завдань та дизайн роботи, розробка та апробація методики синтезу, участь в експериментальних та *in silico* дослідженнях, обговоренні результатів, оформленні статті).
 12. Перехода ЛО, **Драпак ІВ**, Сич ІВ, Цапко ТО. Використання підходів *in silico* для раціонального дизайну потенційних антиконвульсантів з групи 5-замічених 2-(*R*-аміно)-1,3,4-тіадіазолів. Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science». 2016;2(4):44-50. (*Особистий внесок* – постановка завдання та дизайн роботи, *in silico* дослідження, участь в обговоренні результатів, оформленні статті).

13. Sych IV, Perekhoda LO, Ieromina ZG, Grinevich LO, Kobzar NP, **Drapak IV**. The synthesis and physicochemical properties of new derivatives of 5-R-phenylamino-2-mercapto-1,3,4-thiadiazole. *News of pharmacy*. 2016;1(85):24-28. (*Особистий внесок* – постановка задачі дослідження, розробка та апробація методики синтезу, участь в експериментальних дослідженнях, обговоренні результатів, оформленні статті).
14. **Drapak I**, Kamenetska O, Perekhoda L, Sych I. Historical overview, development and new approaches in design of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. Part I. *Scripta Scientifica Pharmaceutica*. 2016;3(91):19-33. (*Особистий внесок* – постановка задачі та дизайну дослідження, проведено критичний аналіз літературних даних, обговорення та узагальнення результатів, оформлення статті).
15. Перехода ЛО, Єрміна ГО, **Драпак ІВ**, Сич ІА, Демченко АМ, Комихов СО. Синтез похідних N-[4-метил(4,1-хлорофеніл)-2-R-феніліміно]тиазол-3-іл]-морфоліну за реакцією Ганча. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2016;3(55):52-57. (*Особистий внесок* – постановка задачі дослідження, розробка та апробація методики синтезу, участь в експериментальних дослідженнях, обговоренні результатів, оформленні статті).
16. **Drapak I**, Tsapko T, Perekhoda L, Berezyukova N, Kiz O. Historical overview, development and new approaches in design of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. Part II. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2017; 8(10):4034-4045. (*Особистий внесок* – постановка задачі та дизайну дослідження, проведено критичний аналіз літературних даних, обговорення та узагальнення результатів, оформлення статті).
17. **Drapak I**, Perekhoda L, Tsapko T, Berezniakova N, Tsapko Ye. Cardiovascular Calcium Channel Blockers: Historical Overview, Development and New Approaches in Design. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2017;54(4):2117-2128. (*Особистий внесок* – постановка задачі та планування дизайну дослідження, проведено критичний аналіз літературних даних, обговорення та узагальнення результатів, оформлення статті).
18. Perekhoda LO, **Drapak IV**, Suleiman MM, Sych IA, Yaremenko VD. Synthesis and in silico research of derivatives of 3-allyl-4-(R-phenyl)-N-(R1-phenyl)thiazole-2-imine. *Der Pharma Chemica*. 2017;9(13):95-98. (*Особистий внесок* – планування роботи, розроблено стратегію досліджень, експериментальні синтетичні дослідження, *in silico* дослідження, обговорення результатів, оформлення статті).
19. Perekhoda L, Yeromina H, **Drapak I**, Kobzar N, Smolskiy O, Demchenko N. The antioxidant properties of 1-[2-(R-phenylimino)-4-methyl-3-(3-[morpholine-4yl]propyl)-2,3-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]ethane-1-one derivatives under conditions of artificial oxidative stress in vitro. *Saudi Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences*. 2017;3(1):55-59. (*Особистий внесок* – постановка задачі дослідження, участь в експериментальних дослідженнях, обговоренні результатів, оформленні статті).
20. **Drapak IV**, Perekhoda LO, Vynogradova O, Protopopov MV, Sych IA, Kiz OV. The use of the docking studies with the purpose of searching potential cardioprotectors among derivatives of 2-imino-1,3-thiazoline and 2,5-disubstituted derivatives of 1,3,4-thiadiazole.

- Pharmacia. 2018;65(2):40-46. (*Особистий внесок* – постановка задачі дослідження, докінгові дослідження, обговорення результатів, оформлення статті).
21. **Драпак І**, Perekhoda L, Demchenko N, Suleiman M, Rakhimova M, Demchuk I, Taran S, Seredynska N, Gerashchenko I. Cardioprotective Activity of Some 2-Arylimino-1, 3-Thiazole Derivatives. *Scientia Pharmaceutica*, 2019;87(7):8. (*Особистий внесок* – планування роботи, розробка та апробація методики синтезу, участь в експериментальних дослідженнях, обговоренні результатів, оформлення статті).
 22. **Драпак ІВ**. Синтез, дослідження діуретичної активності та QSAR-аналіз N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщених амідів кислот алканкарбонового ряду. *Фармацевтичний журнал*. 2019;2:55-65.
 23. **Драпак ІВ**. Фармакофорне моделювання ряду 3,5-дизаміщених похідних (4-метил/R-феніл-3Н-тіазол-2-іліден)-R1-феніл/циклогексил-амінів із кардіопротекторною активністю. *Фармацевтичний часопис*. 2019;1:11-18.
 24. **Драпак ІВ**. Вивчення валідаційного параметру «лінійність/калібрувальна модель» аналітичної методики кількісного визначення кардіазолу у біологічних рідинах для проведення фармакокінетичних досліджень. *Медицина та клінічна хімія*. 2019;21(1):87-91.
 25. **Драпак І**, Zimenkovsky B, Bezruk I, Ivanauskas L, Perekoda L, Harna S. Development of method of quantitative determination of Cardiazol substance with using highly efficient liquid chromatography. *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2019;2(18):33-38. (*Особистий внесок* – постановка задачі дослідження, планування та участь в експериментальних аналітичних дослідженнях, обговоренні результатів, оформлення статті).
 26. **Драпак І**, Zimenkovsky B, Perekhoda L, Yeromina H, Lipakova K, Demchuk I, Rakhimova M. QSAR-analysis of 1-[2-(R-phenylimino)-4-methyl-3-(3-[morpholine-4-yl]propyl)-2,3-dihydro-1,3-thiazol-5-yl]ethane-1-ones derivatives as potential antioxidants. *Pharmacia*. 2019;66(1):33-40. (*Особистий внесок* – постановка задачі дослідження, планування дослідження, розрахунок молекулярних дескрипторів, QSAR-аналіз, оформлення статті).
 27. Logoyda L, Kovalenko S, Abdel-Megied AM, Zhulkevych I, **Драпак І**, Demchuk I, Netsyuk O. HPLC method development for the analysis of bisoprolol in combined dosage form containing bisoprolol and enalapril and in vitro dissolution studied. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2019;11(3):196-204. (*Особистий внесок* – участь в плануванні експерименту, розробці методів аналізу антигіпертензивних препаратів, експериментальних аналітичних дослідженнях, обговоренні результатів, оформленні статті)
 28. **Драпак ІВ** Вивчення валідаційного параметра «лінійність/калібрувальна модель» аналітичної методики кількісного визначення Урокарбу в плазмі крові для проведення фармакокінетичних досліджень. *Медицина та клінічна хімія*. 2019;2:85-90.
 29. **Драпак І**, Zimenkovsky B, Perekhoda L, Kovalenko S, Logoyda L. LC-MS/MS method development and validation for the determination of Cardiazol in human plasma. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2019;11(4):380-385. (*Особистий*

- внесок* – постановка задачі дослідження, планування та участь в експериментальних аналітичних дослідженнях, обговоренні результатів, оформленні статті)
30. Sych IV, **Драпак IV**, Suleiman MM, Rakhimova MV, Kobzar NP, Sych IA, Perekhoda LO. Search for Biologically Active Substances with Antimicrobial and Antifungal Action in the series of 2.5-disubstituted 1,3,4-thiadiazoles. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2019;12(6):1-6. (*Особистий внесок* – постановка задачі дослідження, розробка та апробація методики синтезу, участь в експериментальних синтетичних дослідженнях, обговоренні результатів, оформленні статті)
 31. **Драпак ІВ**. *In silico* скринінг лікоподібних молекул для лікування серцево-судинних захворювань на основі привілейованих п'ятичленних гетероциклів. *Фармацевтичний журнал*. 2019;4:61-72.
 32. **Драпак І**, Suleiman M, Protopopov M, Yeromina H, Sych I, Perekhoda L. The use of the docking studies with the purpose of searching potential antihypertensive drugs *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2019;12(10):4889-4894. (*Особистий внесок* – постановка задачі дослідження, дизайн роботи, докінгові дослідження, аналіз, обговорення та узагальнення результатів, оформлення статті).
 33. **Драпак ІВ**. Фармакофорне моделювання діуретичної активності похідних 1,3-тазолу та 1,3,4-тіадіазолу. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2019;13(3):197-202.
 34. **Драпак І**, Zimenkovsky B, Perekhoda L, Kovalenko S, Logoyda L. Development and validation of LC-MS/MS method for estimation of Urocarb in human plasma. *International Journal of Applied Pharmaceutics* 2019;11(5):125-130. (*Особистий внесок* – постановка задачі дослідження, розроблено стратегію та дизайн роботи, планування та участь в експериментальних дослідженнях, обговоренні результатів, оформлення статті).
 35. **Драпак ІВ**. Використання фармакофорного моделювання для цілеспрямованого пошуку потенційних гіпотензивних засобів ряду похідних пятичленних гетероциклів. *Медична та клінічна хімія*. 2019;21(3):104-110.
 36. **Драпак ІВ**, Серединська НМ, Піняжко ОР, Чубучна ОВ, Голота СМ, Нектегаєв Ю. Синтез та кардіотропна дія [3-аліл-4-(4¹-метоксифеніл)-3Н-тіазол-2-іліден]-(3²-трифлуорометилфеніл)амін гідроброміду у білих шурів. *Фармакологія та лікарська токсикологія* 2019;13(4):255-262. (*Особистий внесок* – постановка задачі дослідження, розроблено стратегію, планування та дизайн роботи, участь в експериментальних дослідженнях, обговоренні результатів, оформлення статті).
 37. **Драпак І**, Zimenkovsky B, Perekhoda L, Suleyman M, Yeromina H, Seredynska N, Demchenko A. Search for angiotensin II receptor antagonists among 4-aryl-N-(aryl)-3-(prop-2-en-1-yl)-2,3-dihydro-1,3-thiazol-2-imines derivatives. *Pharmacia*. 2019;66(4):181-186. (*Особистий внесок* – постановка задачі дослідження, планування та участь в експериментальних синтетичних та докінгових дослідженнях, обговоренні результатів, оформлення статті).
 38. **Драпак І**. QSAR-analysis of polysubstituted functionalized aminothiazoles with antihypertensive activity. *International journal of medicine and medical research*. 2019;5(2):98-104.

39. **Драпак І**, Foliush V, Chaban T, Matiychuk V. Synthesis, antimicrobial and antitumor activities of 2-[5-(2-R-benzyl)thiazol-2-ylimino]thiazolidin-4-ones. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2020;10(3):5507-5511. (*Особистий внесок* – постановка задачі дослідження, розробка та апробація методики синтезу, участь в експериментальних дослідженнях, обговоренні результатів, оформленні статті).
40. Чабан ТІ, Зіменковський БС, Огурцов ВВ, **Драпак ІВ**, Чабан ІГ. Спосіб одержання 2-(2-оксо-тіазолідин-4-іліденаміно)-бензоатної кислоти. Патент (на корисну модель) № 107105;30.10.2015;25.05.2016,10. (*Особистий внесок* – постановка задачі дослідження, планування та дизайн роботи, участь в експериментальних дослідженнях, обговоренні результатів).
41. Перехода ЛО, Сич ІВ, Штриголь СЮ, Таран АВ, **Драпак ІВ**. N-(5-етил-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-2-нітробензамід, що проявляє протисудомну активність. Патент (на корисну модель) № 110054;14.03.2016;26.09.2016,18. (*Особистий внесок* – постановка задачі дослідження, планування та участь в експериментальних дослідженнях, обговоренні результатів, оформленні патенту)
42. Кленіна ОВ, Зіменковський БС, Огурцов ВВ, Чабан ТІ, **Драпак ІВ**. Спосіб прогнозування антиоксидантної активності похідних 3Н-тіазоло[4,5]піридин-2-ону; Патент (на корисну модель) № 115694;04.11.2016;25.04.2017,8. (*Особистий внесок* – постановка задачі, планування та участь в дослідженнях, обговоренні результатів).
43. Демченко АМ, Геращенко ІВ, **Драпак ІВ**, Перехода ЛО, Голубов МІ. Гідрохлорид 1-[2-(4-метоксифеніліміно)-4-метил-3(4-метилпіперазин-1-іл)-2,3-дигідротіазол-5-іл]-етанону, що має кардіопротекторні властивості. Патент (на корисну модель) №118206;21.01.2017;25.07.2017,14. (*Особистий внесок* – постановка задачі дослідження, планування та участь в експериментальних дослідженнях, обговоренні результатів, оформленні патенту)
44. **Драпак ІВ**, Перехода ЛО, Демченко АМ, Геращенко ІВ, Нектегаєв Ю. Гідробромід [3-аліл-4-(4¹-метоксифеніл)-3Н-тіазол-2-іліден]-(3²-трифлуорометил-феніл)аміну, що має кардіопротекторні властивості. Патент (на корисну модель) № 122197;26.12.2017,24. (*Особистий внесок* – постановка задачі дослідження, планування та участь в експериментальних синтетичних дослідженнях, обговоренні результатів, оформлення патенту)
45. Перехода ЛО, Сич ІВ, Штриголь СЮ, Таран АВ, **Драпак ІВ**. N-(5-етил-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-2-нітробензамід, що проявляє протисудомну активність. Патент (на винахід) № 117931;14.03.2016;25.10.2018,20. (*Особистий внесок* – постановка задачі дослідження, планування та участь в експериментальних дослідженнях, обговоренні результатів, оформленні патенту)
46. Лелюх МІ, Зіменковський БС, Демчук ІЛ, **Драпак ІВ**, Лесик РБ. 5-(4-Метоксифеніліден)-2-[5-(4-хлорофеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іліміно]тіазолідин-4-он, що виявляє протипухлинну активність. Патент(на корисну модель) № 123804; 14.09.2017;12.03.2018,5. (*Особистий внесок* – постановка задачі дослідження, планування та участь в експериментальних дослідженнях, оформленні патенту).

47. Лелюх МІ, **Драпак ІВ**, Зіменковський БС, Девіняк ОТ, Лесик РБ. 5-(4-Гідрокси-3-метоксибензиліден)-2-[5-(4-хлорофеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іліміно]тіаролідин-4-он, що виявляє протівірусну активність. Патент (на корисну модель) №122878; 14.09.2017;25.01.2018,2. (*Особистий внесок* – постановка задачі дослідження, планування та дизайн роботи, обговорення результатів).
48. **Драпак ІВ**, Зіменковський БС, Перехода ЛО, Голота СМ, Нектегаєв Ю. 2-(5-Аміно-1,3,4-тіадіазол-2-іл-сульфаніл)-1-фенілетанон, що має діуретичну активність. Патент (на корисну модель) № 134423;02.01.2019;10.05.2019,9. (*Особистий внесок* – постановка задачі дослідження, планування та участь в експериментальних дослідженнях, обговоренні результатів, оформлення патенту).
49. **Драпак ІВ**, Зіменковський БС, Серединська НМ, Демченко АМ. Гідрохлорид 1-{3-[2-(3,4-диметокси-феніл)-етил]-4-метил-1-2-феніліміно-2,3-дигідро-тіазол-5-іл}-етанону, що проявляє гіпотензивну дію. Патент (на корисну модель) №135563;11.01.2019;10.07.2019,13. (*Особистий внесок* – постановка задачі дослідження, планування та участь в експериментальних синтетичних та фармакологічних дослідженнях, обговоренні результатів, оформлення патенту).
50. **Драпак ІВ**, Зіменковський БС, Серединська НМ, Демченко АМ. Гідрохлорид 1-{3-[2-(3,4-диметокси-феніл)-етил]-4-метил-1-2-феніліміно-2,3-дигідро-тіазол-5-іл}-етанону, що проявляє гіпотензивну дію. Патент (на винахід) №119960;11.01.2019; 27.08.2019,16. (*Особистий внесок* – постановка задачі дослідження, планування та участь в експериментальних синтетичних та фармакологічних дослідженнях, обговоренні результатів, оформлення патенту).
51. **Драпак ІВ**, Зіменковський БС, Піняжко ОР, Перехода ЛО, Голота СМ, Нектегаєв Ю. 5-Бензилсульфаніл-1,3,4-тіадіазол, що проявляє діуретичну дію. Патент (на корисну модель) №137222;04.04.2019;10.10.2019,19. (*Особистий внесок* – постановка задачі дослідження, розробка методів синтезу сполуки, синтез та інтерпретація даних фізико-хімічних методів аналізу, планування та участь в експериментальних фармакологічних дослідженнях, обговоренні результатів, оформлення патенту).
52. **Драпак ІВ**, Зіменковський БС, Перехода ЛО, Голота СМ, Нектегаєв Ю. N-(5-метил-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-пропіонамід (Урокарб), що проявляє діуретичну активність. Патент (на корисну модель) №137316;24.04.2019;10.10.2019,19. (*Особистий внесок* – постановка задачі та дизайн дослідження, розробка методів синтезу сполуки, синтез та інтерпретація даних фізико-хімічних методів аналізу, планування та участь в експериментальних фармакологічних дослідженнях, обговоренні результатів, оформлення патенту).
53. Демченко АМ, Герашенко ІВ, **Драпак ІВ**, Перехода ЛО, Голубов МІ. Застосування гідрохлориду 1-[2-(4'-метоксифеніліміно)-4-метил-3-(4''-метилпіперазин-1-іл)-2,3-дигідротіазол-5-іл]-етанону як сполуки, що має кардіопротекторні властивості. Патент (на винахід) №120857;21.02.2017;25.02.2020,4. (*Особистий внесок* – постановка задачі та дизайну дослідження, розробка методів одержання, планування та участь в експериментальних дослідженнях, обговоренні результатів, оформленні патенту).

54. **Драпак ІВ**, Зіменковський БС, Серединська НМ, Перехода ЛО, Демченко АМ. (2Z)-4-(4-Бромфеніл)-N-[3-(трифлуорометил)феніл]-3-(проп-2-ен-1-іл)-2,3-дигідро-1,3-тіазол-2-іміну гідробромід, що проявляє гіпотензивну дію. Патент (на корисну модель) №140535;22.07.2019;10.03.2020,5. (*Особистий внесок* – постановка задачі та дизайн дослідження, розробка методів одержання, синтез та інтерпретація даних фізико-хімічних методів аналізу, планування та участь в експериментальних фармакологічних дослідженнях, обговоренні результатів, оформлення патенту).
55. **Драпак ІВ**, Зіменковський БС, Серединська НМ, Перехода ЛО, Демченко АМ. 1-[3-[2-(3,4-Диметоксіфеніл)-етил]-2-(2,3-диметилфеніліміно)-4-метил-2,3-дигідро-тіазол-5-іл]-етанону гідрохлорид, що проявляє гіпотензивну дію. Патент (на корисну модель) №140536;22.07.2019;10.03.2020,5. (*Особистий внесок* – постановка задачі та дизайн дослідження, розробка методів одержання, синтез та інтерпретація даних фізико-хімічних методів аналізу, планування та участь в експериментальних фармакологічних дослідженнях, обговоренні результатів, оформлення патенту).
56. **Драпак ІВ**, Зіменковський БС, Серединська НМ, Перехода ЛО, Демченко АМ, Голота СМ, Нектегаєв Ю. [3-Аліл-4-(4¹-метоксифеніл)-3Н-тіазол-2-іліден]-(3²-трифлуорометилфеніл)аміну гідробромід (Кардіазол), що проявляє кардіопротекторну та антиоксидантну активність. Патент (на корисну модель) №140537;22.07.2019;10.03.2020,5. (*Особистий внесок* – постановка задачі та дизайн дослідження, розробка методів одержання, синтез та інтерпретація даних фізико-хімічних методів аналізу, планування та участь в експериментальних фармакологічних дослідженнях, обговоренні результатів, оформлення патенту).
57. Navrylyuk D, **Драпак І**, Zimenkovsky B, Ogurtsov V, Lesyk R. *In silico* aproches for the rational design of drug-like molecules among 4-thiazolidones and related heterocyclic derivatives. Proceedings of 3rd International Summer School. Supramolecular Systems in Chemistry and Biology; 2010 Sept. 6-10; Lviv; 2010. 83-84. (*Особистий внесок* – участь в постановці завдання та дизайну дослідження, в *in silico* дослідженнях, обговоренні результатів, оформленні тез).
58. **Драпак ІВ**, Огурцов ВВ, Лесик РБ. Вивчення зв'язку «структура-протипухлинна активність» похідних роданіну з бензтіазольним фрагментом у молекулах. Збірник праць конф. Львівські хімічні читання; 2011 трав. 28-черв. 1; Львів; 2011. О14. (*Особистий внесок* –постановка завдання, дизайн роботи, *in silico* дослідження, оформлення тез).
59. **Драпак І**, Ogurtsov V, Kryshchyshyn A, Lesyk R. QSAR Analysis of Thiopirano[2,3-d]thiazoles as Potential Antitumor Agents. Book of Abstracts Methods and Applications of Computational Chemistry; 2011 June 28 - July 2; Lviv; 2011. 80. (*Особистий внесок* –постановка завдань та дизайн роботи, участь в *in silico* дослідженнях, обговоренні результатів, оформлення тез).
60. **Драпак ІВ**, Кришишин АП, Огурцов ВВ, Лесик РБ, Зіменковський БС. Використання *in silico* підходів в дослідженні поліциклічних тіопірано[2,3-d]тіазолів як потенційних протиракових агентів. Матер. 4-ї наук.-практ. конф.

- з міжн. уч. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2011 верес. 29-30, Тернопіль; 2011. 14. (*Особистий внесок* – постановка завдань та дизайн роботи, участь в *in silico* дослідженнях, обговоренні результатів, оформлення тез).
61. **Драпак ІВ**, Огурцов ВВ, Лесик РБ. *In silico* дослідження «структура – протиракова активність» 5-заміщених 2-тіоксо-4-тіазолідонів (роданінів) і їх 3-бензтіазоліламінопохідних. Матер. XXI Всеукр. наук.-практ. конф з міжн. уч. Ліки-людині. Сучасні проблеми створення, вивчення і клінічної апробації лікарських засобів; 2012 берез. 15; Харків. Х.:НФаУ; 2012. 38. (*Особистий внесок* – постановка завдань, дизайн роботи, *in silico* дослідження, оформлення тез).
62. **Драпак ІВ**, Камінський ДВ. Використання параметру ліпофільності у дизайні нових біологічно активних сполук на прикладі 2-меркапто-арил(гетерил) акрилових кислот та споріднених гетероциклічних систем. Матер. III Всеукр. наук.-практ. конф. Хімія природних сполук; 2012 жовт. 30-31; Тернопіль; 2012. 156-157. (*Особистий внесок* – участь в постановці завдань та дизайну роботи, *in silico* дослідженнях, обговоренні результатів, оформленні тез).
63. Камінський ДВ, **Драпак ІВ**, Нектегаев Ю, Лесик РБ. Пошук нових 4-тіазолідонвмісних протизапальних агентів: оптимізація структури. Матер. XXX Всеукр. наук.-практ. конф. з міжн. уч. Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів; 2013 трав. 23; Харків; 2013. 49-50. (*Особистий внесок* – участь в постановці завдань та дизайні роботи, *in silico* дослідженнях, обговоренні результатів, оформленні тез).
64. Kryshchshyn A, **Драпак І**, Kaminsky D, Lesyk R. Synthesis, anticancer and antitrypanosomal screening of isothiocoumarin-3-carboxylic acids derivatives. Abstract book XXII Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego; 2013 Sept. 18-21; Białystok, Poland; 2013. 244. (*Особистий внесок* – участь в постановці завдання та дизайну дослідження, обговоренні результатів, оформленні тез).
65. **Драпак ІВ**. Рациональний дизайн протипухлинних агентів: прогнозування активності в ряду бензтіазольвмісних похідних 2-тіоксо-4-тіазолідонів. Матер. 2-ї наук.-практ. конф. молодих вчених і спеціалістів Контroversійні питання сучасної клінічної медицини; 2013 трав. 15-17; Львів; 2013. 119-120.
66. **Драпак ІВ**, Кленіна ОВ, Огурцов ВВ, Чабан ТІ, Голос ІЯ. Віртуальний скринінг похідних тіазоло[4,5-*b*]піридину-2-ону як потенційних інгібіторів метаболізму арахідонової кислоти. Матер. V наук.-практ. конф. з міжн. уч. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів 2013 верес. 27-28; Тернопіль, Т.:Укрмедкнига; 2013. 8-10. (*Особистий внесок* – участь в постановці завдання та дизайні роботи, *in silico* дослідженнях, обговоренні результатів).
67. Klenina O, **Драпак І**, Chaban T, Ogurtsov V, Chaban I. Molecular docking study of thiazolo[4,5-*b*]pyridine derivatives as novel potent COX-2 inhibitors Матер. XXIII Укр. конф. з органічної хімії, 2013, 16-20 верес., Чернівці; 2013. 223. (*Особистий внесок* – участь в постановці завдань та дизайні роботи, *in silico* дослідженнях, обговоренні результатів).

68. Кленіна ОВ, Чабан ТІ, Огурцов ВВ, Чабан ІГ, **Драпак ІВ**. 2D I 3D QSAR аналіз похідних тіазоло[4,5-*b*]піридину. Тези ІІ Всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні проблеми природничих наук та методики викладання; 2013 жовт. 24-25; Ніжин; 2013.157. (*Особистий внесок* – участь в постановці завдання та дизайні роботи, *in silico* дослідженнях, обговоренні результатів).
69. Кленіна ОВ, Сулейман ММ, Ісаєв СГ, Огурцов ВВ, **Драпак ІВ**, Чабан ТІ. RDF підхід до прогнозування протизапальної активності N-антранілових кислот. Матер. XXXI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжн. уч. Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерації і призначення лікарських засобів; 2014 трав. 22; Харків; 2014. 56. (*Особистий внесок* – участь в постановці завдання та дизайні роботи, *in silico* дослідженнях, обговоренні результатів).
70. Чабан ТІ, Огурцов ВВ, Чабан ІГ, Кленіна ОВ, **Драпак ІВ**, Леб'як ММ. Синтез деяких тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів та вивчення їх антиоксидантної активності. Матер. XXXI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжн. уч. Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерації і призначення лікарських засобів; 2014 трав. 22; Харків; 2014. 148. (*Особистий внесок* – участь в постановці завдання та дизайну дослідження, обговоренні результатів).
71. Klenina OV, **Drapak IV**, Zimenkovsky BS, Ogurtsov VV, Chaban TI. A combination of ligand-based and receptor-based approaches for novel COX inhibitors identification and pharmacophore modelling. Materials of 7th Summer school Medicinal Chemistry; 2014 Sept. 17-19; Regensburg, Germany; 2014. 118. (*Особистий внесок* – участь в постановці завдань та дизайні роботи, *in silico* дослідженнях, обговоренні результатів).
72. Klenina O, **Drapak I**, Suleiman M, Isaev S, Ogurtsov V, Grytsenko I, Chaban T. Synthesis, biological activity evaluation and virtual screening of novel 3-substituted 2-phenylamino-benzoic acid derivatives. 17th JCF-Frühjahrssymposium 2015; 2015 March 25-28; Munster, Germany; 2015. 107. (*Особистий внесок* – участь в постановці завдання та дизайні роботи, *in silico* дослідженнях, обговоренні результатів).
73. Кленіна ОВ, **Драпак ІВ**, Огурцов ВВ, Голос ІЯ, Чабан ТІ, Сулейман ММ, Гриценко ІС. Дослідження молекулярних механізмів протизапальної та анальгетичної дії *n*-фенілантранілових кислот. Матер. XXXII Всеукр.наук.-практ. конф. з міжн. уч. Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерації і призначення лікарських засобів; 2015 трав. 21; Харків; 2015. 67. (*Особистий внесок* – участь в постановці завдання та дизайні роботи, *in silico* дослідженнях, обговоренні результатів).
74. Кленіна ОВ, Чабан ТІ, Огурцов ВВ, **Драпак ІВ**, Чабан ІГ. Стратегія *in silico* дизайну нових «лікоподібних» сполук похідних конденсованих 4-азолідонів. Матер. XXXII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжн. уч. Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерації і призначення лікарських засобів; 2015 трав. 21; Харків; 2015. 68. (*Особистий внесок* – участь в постановці завдання та дизайні роботи, *in silico* дослідженнях, обговоренні результатів).
75. Чабан ЗІ, **Драпак ІВ**, Кленіна ОВ, Огурцов ВВ, Леб'як ММ. Внутрішньомолекулярна циклізація 2-(2-оксотіазолідин-4-іліденеаміно)-

- бензоатної кислоти. Збірн. наук. праць VI наук. конф. Львівські хімічні читання-2015; 2015 трав. 24-25; Львів; 2015. 036. (*Особистий внесок* – участь в постановці завдання та дизайні роботи, обговоренні результатів).
76. **Драпак ІV**, Klenina OV, Ogurtsov VV, Chaban TI, Chaban IG, Novikov VP. Structure- and ligand-based approaches as virtual screening computer-aided tools in modern drug design. Abstracts of scientific congress Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology; 2015 Sept. 29 - Octob. 2; Lviv; 2015. 54. (*Особистий внесок* – участь в постановці завдання та дизайні роботи, *in silico* дослідженнях, обговоренні результатів, оформленні тез).
77. Вишньовська ІБ, Кленіна ОВ, Огурцов ВВ, Чабан ТІ, **Драпак ІВ**. Ліганд-орієнтований підхід у віртуальному скринінгу похідних 3Н-тіазоло[4,5-*b*]піридину-2-ону як потенційних антиексудативних засобів. Матер. VI наук.-практ. конф. з міжн. уч. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2016 листоп. 10-11; Тернопіль. Т.: Укрмедкнига; 2016. 10. (*Особистий внесок* – участь в постановці завдання та дизайні роботи, *in silico* дослідженнях, обговоренні результатів).
78. **Драпак ІВ**, Перехода ЛО, Срьоміна ГО, Гріневич ЛО, Огурцов ВВ, Кленіна ОВ, Чабан ТІ. Вивчення зв'язку «структура-антиоксидантна активність» похідних 1-[2-(*R*-феніліміно)-4-метил-3-(3-[морфолін-4-іл]пропіл)-2,3-дигідро-1,3-тіазол-5-іл]етан-1-ону. Матер. VI наук.-практ. конф. з міжн. уч. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2016 листоп. 10-11; Тернопіль. Т.: Укрмедкнига; 2016. 31. (*Особистий внесок* – постановка завдання, дизайн роботи, *in silico* дослідження, оформлення тез).
79. Срьоміна ГО, **Драпак ІВ**, Гріневич ЛО. Предиктивні технології в дослідженні 4-арил(гетерил) похідних 2-(феніліміно)-1,3-тіазол-3(2*H*)-іл)етанолу. Збірник тез наук. роб. міжн. наук.-практ. конф. Сучасні проблеми світової медицини та її роль у забезпеченні здоров'я світового співтовариства; 2016 лют. 19-20; Одеса; 2016. 7-8. (*Особистий внесок* – участь в постановці завдання та дизайну дослідження, *in silico* дослідженнях, обговоренні результатів, оформленні тез).
80. Еремина АА, **Драпак ІВ**. Прогноз биологической активности 4-арил(гетерил) производных 2-(фенилимино)-1,3-тиазол-3(2*H*)-ил)этанола на основе виртуального скрининга. Матер. научн.-практ. конф. ТГМУ им. Абуали ибни Сина с межд. уч., посвящ. 25-летию гос. незав. Республики Таджикистан Медицинская наука: достижения и перспективы; 2016 апр. 29; Душанбе, Таджикистан; 2016. 331. (*Особистий внесок* – участь в постановці завдання та дизайні роботи, *in silico* дослідженнях, обговоренні результатів, оформленні тез).
81. Rayan G, **Драпак ІV**, Sych IV, Tsapko TO, Perekhoda LO. In silico studies in directed synthesis of perspective anticonvulsants. Abstracts of XXIII International scient. and pract. conf. of young scient. Topical issues of new drugs development; 2016 Apr. 21; Kharkiv. Kh: NUPh; 2016. vol. 1. 42-43. (*Особистий внесок* – участь в постановці завдання та дизайні роботи, *in silico* дослідженнях, обговоренні результатів, оформленні тез).

82. Сич ІВ, Драпак ІВ, Єр'оміна ЗГ, Гріневіч ЛО, Перехода ЛО. Синтез та протисудомна активність заміщених похідних 2-аміно-5-етилтіо-1,3,4-тіадіазолу. Матер. VIII Нац. з'їзду фармацевтів України. Фармація ХХІ століття: тенденції та перспективи; 2016 верес. 13-16; Харків; 2016. Т.1. 50. (*Особистий внесок* – участь в постановці завдання та дизайні роботи, *in silico* дослідженнях, обговоренні результатів, оформленні тез).
83. Перехода ЛА, Сич ІВ, Гріневіч ЛА, Ереміна ЗГ, Драпак ІВ. Синтез и физико-химические свойства новых 5 замещенных производных 2-тиоэтил-1,3,4-тиадиазола. Матер. дистанц. науч.-практ. конф. студ. и мол. учёных. Инновации в медицине и фармации; 2016; Минск. М.: БГМУ; 2016. 819-22. (*Особистий внесок* – участь в постановці завдання та дизайну дослідження, розробці методик синтезу, обговоренні результатів, оформленні тез).
84. Драпак ІВ, Перехода ЛО, Таран СГ, Сич ІА, Кобзар НІ, Кізь ОВ. Пошук потенційних засобів метаболічної дії серед 2,5-дизаміщених похідних 1,3,4-тіадіазолу. Зб. тез доп. Укр. наук.-практ. конф. студ. аспірантів і мол. учених з міжнар. уч. до 80-річчя ДОННУ ім. Василя Стуса. Хімічні проблеми сьогодення; 2017 берез. 27-29; Вінниця; 2017. 74. (*Особистий внесок* – постановка завдання, дизайн дослідження, *in silico* дослідження, оформлення тез).
85. Драпак ІВ, Зіменковський БС, Перехода ЛО, Протопопов МВ. Докінгові дослідження похідних 2-іміно-1,3-тіазоліну та 1,3,4-тіадіазолу як потенційних кардіопротекторів. Матер. VII наук.-практ. конф. з міжн. уч. Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів; 2018 верес. 28-30; Тернопіль; 2018. 4-5. (*Особистий внесок* – постановка завдання, дизайн роботи, *in silico* дослідження, оформлення тез).
86. Драпак І. Molecular docking study of 2-imino-1,3-thiazoline derivatives and 2,5-disubstituted 1,3,4-thiadiazoles as novel potent cardioprotectors. Abstracts of Summer School Medicinal Chemistry; 2018 Sept. 19 - 21, Regensburg; Germany; 2018. 18.
87. Драпак ІВ, Єр'оміна ГО, Гріневіч ЛО, Сулейман ММ, Сич ІА, Рахімова МВ, Перехода ЛО. Пошук потенційних інгібіторів АПФ з використанням молекулярного докінгу. Тези доп. І наук.-практ. з міжнар. уч. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція; 2018, жовт. 18; Харків. Х: Вид-во НФаУ; 2018. 85. (*Особистий внесок* – постановка завдання, дизайн роботи, *in silico* дослідження, оформлення тез).
88. Maurudi I, Murodov S, Драпак І, Yaremenko I, Suleiman M, Perekhoda L. Search for biologically active substances among new derivatives of 1,3-thiazole. Abstracts of 8th International conf. Perspectives of science and education; 2019 March 29, New York; 2019. 162-165. (*Особистий внесок* – постановка завдання, дизайн дослідження, *in silico* дослідження, оформлення тез).
89. Драпак ІВ, Перехода ЛО, Нектегаєв Ю. Синтез та дослідження діуретичної активності N-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)заміщених амідів кислот алканкарбонового ряду. Матер. III Міжн. наук.-практ. конф. Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів; 2019 березн. 14-15; Харків;

2019. Т.2. 90. (*Особистий внесок* – постановка завдання, дизайн дослідження, розробка методик одержання та синтез сполук, оформлення тез).
90. **Драпак І**, Bezruk I, Ivanauskas L. Development of assay method for analysis of a novel Kardiazol substance by HPLC. Abstracts of 22nd international scient.-pract. Conf. Baltpharmforum – 2019. Pharmacists as drug experts: their role in health care system; 2019 April 13-14; Kaunas, Lithuania; 2019. 44. (*Особистий внесок* – постановка завдання, дизайн дослідження, розробка методик аналізу, аналітичні дослідження, оформлення тез).
91. **Драпак І**. Фармакофорне моделювання поліфункціональних амінотіазолів з кардіопротекторною активністю. Матер. конф. Хімічні читання 2019; 2019 черв. 2-5; Львів; 2019. 365.
92. **Драпак І**. Фармакофорне моделювання ряду похідних тіазолу та тіадіазолу як потенційних діуретиків. Матер. ювіл. XXV конф. з орг. та біоорг. хімії, присв. 80-річчю ІОХ та 30-річчю ІБОНХ ім. В.П. Кухаря НАН України; 2019 верес. 16-20; Луцьк; 2019. 213.
93. Yeromina HO, **Драпак ІV**, Ieromina ZG, Perekhoda LO, Georgiyants VA. Aminomethylation of 1,2,4-triazole-3-thiones containing piperidine moiety in order to synthesise new biologically active compounds. Proceedings of the scient.-pract. conf. Modern Pharmacy: history, realities and prospects of development; 2019 Sept. 19-20; Kharkiv; 2019. Vol.1. 45-46. (*Особистий внесок* – планування експерименту, розроблено дизайн та стратегію досліджень, розроблено методики синтезу, участь в експериментальних дослідженнях, оформленні тез).
94. Finiuk N, **Драпак І**, Zimenkovsky B, Stoika R. Cytotoxicity of Cardiazol towards pseudo-normal cells and lymphocytes of normal peripheral blood *in vitro*. Abstracts of annual Project Review Meeting 10th RECOOP; 2019 Oktob. 11-12; Wroclaw, Poland; 2019. 92. (*Особистий внесок* – стратегія дослідження, планування експерименту, обробка даних, обговорення результатів, оформлення тез).

АНОТАЦІЯ

Драпак І.В. Цілеспрямований пошук біологічно активних речовин на основі п'ятичлених гетероциклів та споріднених гетероциклічних систем для лікування серцево-судинних захворювань. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія (226 – фармація, промислова фармація). – Запорізький державний медичний університет, МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Дисертаційна робота є комплексним фундаментальним дослідженням, яке присвячене цілеспрямованому пошуку на основі віртуального скринінгу та раціонального дизайну, синтезу, вивченню фізико-хімічних, фармакологічних властивостей біологічно активних речовин на основі п'ятичлених гетероциклів та споріднених гетероциклічних систем з метою подальшого впровадження в

промислове виробництво та медичну практику нових речовин для лікування серцево-судинних захворювань.

На основі прогнозування активності, токсичності, молекулярних дескрипторів, оцінки афінності, QSAR-аналізу, фармакофорного моделювання похідних п'ятичленних гетероциклів обрано перспективні об'єкти для цілеспрямованого синтезу та фармакологічних досліджень як потенційні серцево-судинні агенти. Ідентифіковано сполуки-лідери: [3-аліл-4-(4¹-метоксифеніл)-3*H*-тіазол-2-іліден]-(3²-трифлуорометил-феніл)аміну гідробромід (Кардіазол) та *N*-(5-метил-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-пропіонамід (Урокарб). Для Кардіазолу встановлена кардіопротекторна, анальгетична, протизапальна, гіполіпідемічна, антигіпоксична та антиоксидантна активності. Урокарб рекомендований як потенційний діуретик. Проведено дослідження щодо масштабування синтезу Кардіазолу та Урокарбу в промислових умовах ПАТ «Фармак». Розроблено та валідовано аналітичні та біоаналітичні методики визначення Кардіазолу та Урокарбу.

Ключові слова: п'ятичленні гетероцикли, серцево-судинні захворювання, віртуальний скринінг, синтез, фармакологічна активність, методи контролю якості, біоаналітичні дослідження.

АННОТАЦІЯ

Драпак И.В. Целенаправленный поиск биологически активных веществ на основе пятичленных гетероциклов и родственных гетероциклических систем для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. - Квалификационная научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.02 - фармацевтическая химия и фармакогнозия (226 - фармация, промышленная фармация). - Запорожский государственный медицинский университет, МЗ Украины, Запорожье, 2020.

Диссертационная работа представляет собой комплексное фундаментальное исследование, посвященное целенаправленному поиску на основе виртуального скрининга и рационального дизайна, синтезу, изучению физико-химических, фармакологических свойств биологически активных веществ на основе пятичленных гетероциклов и родственных гетероциклических систем с целью дальнейшего внедрения в промышленное производство и медицинскую практику новых веществ для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

На основе прогнозирования активности, токсичности, молекулярных дескрипторов, оценки афінності QSAR-анализа, фармакофорного моделирования производных пятичленных гетероциклов выбрано перспективные объекты для целенаправленного синтеза и фармакологических исследований как потенциальные сердечно-сосудистые агенты. Идентифицированно соединения-лідери: [3-аллил-4(4¹-метоксифеніл)-3*H*-тіазол-2-илиден]-(3²-трифлуорометил-феніл)аміна гидро-бромід (Кардіазол) и *N*-(5-метил[1,3,4-тіадіазол-2-іл)-пропіонамід (Урокарб). Для Кардіазола установлена кардіопротекторная,

анальгетическая, противовоспалительная, гиполипидемическая, антигипоксическая и антиоксидантная активности. Урокарб рекомендован как потенциальный диуретик. Проведено исследование масштабирования синтеза Кардиазола и Урокарба в промышленных условиях ОАО «Фармак». Разработаны и валидированы аналитические и биоаналитические методики определения Кардиазола и Урокарба.

Ключевые слова: пятичленные гетероциклы, сердечно-сосудистые заболевания, виртуальный скрининг, синтез, фармакологическая активность, методы контроля качества, биоаналитические исследования.

ANNOTATION

Drapak I.V. Purposeful search for biologically active substances based on five-membered heterocycles and related heterocyclic systems for the treatment of cardiovascular disease. – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

The thesis for a doctor of pharmaceutical science degree in speciality 15.00.02 - pharmaceutical chemistry and pharmacognosy. (226 – pharmacy, industrial pharmacy). - Zaporizhzhya State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhya, 2020.

The dissertation is a comprehensive fundamental research, dedicated to purposeful research on the virtual screening and rational design, synthesis, study of physicochemical properties and pharmacological activity of biologically active substances based on five-membered heterocycles and related heterocyclic systems for the treatment of cardiovascular diseases.

A library of compounds has been formed based on diversified functionalized five-membered heterocycles (thiazole, thiazolidine, thiadiazole, pyrazole, thiophene, triazole) and some of their fused derivatives. Virtual screening based on prediction of biological activity/toxicity was performed. Molecular descriptors (electronic, electrostatic, geometric, steric, topological and energetic) of virtual library compounds were calculated and drug-like parameters were evaluated. Compounds with predicted unsatisfactory parameters and toxicity level were excluded from further analysis. The next step was the molecular docking. Groups of substances with high affinity to biotargets associated with cardiovascular drugs action have been identified. The prognostic values of the parameters of the tested compounds have become a theoretical platform for the synthesis of potential agents for the treatment of cardiovascular diseases. As a result of screening studies, the structure of the virtual library was optimized and sub-libraries of compounds were outlined for further synthetic and pharmacological studies, using molecular hybridization approaches.

On the basis of preliminary calculations and according to the stages of the study design, the pharmacological activity of the synthesized compounds was screened. Screening studies included an analysis of the effects of drug-specific drugs for the treatment of cardiovascular diseases: the active compounds were identified and the basic patterns of structure-activity (cardioprotective, antihypertensive,

antioxidant, and diuretic) that were used for purposeful search for compounds were identified.

Based on calculated molecular descriptors and values of pharmacological activity, the analysis of the quantitative relationship structure - activity was performed. The resulting QSAR models were used to predict the corresponding activity of the molecules. Conducted pharmacophore modeling allowed to obtain pharmacophore models of cardioprotective, diuretic, antihypertensive activity. The obtained pharmacophore models are used for in silico screening and purposeful search for potential cardioprotectors, diuretics, and antihypertensive agents. Pharmacophore modeling allows to select structures of promising molecules for synthetic studies.

Based on the analysis of screening results (molecular docking, pharmacophore modeling, QSAR, etc.), structure optimization and purposeful synthesis of the predicted most active derivatives of functionalized five-membered heterocycles were carried out. New 2-arylimino-1,3-thiazole derivatives were obtained from thioureas and bromo-4- R_1 -acetophenones. New N^1 -(4- $(R_1$ -phenyl)-1,3-thiazol-2-yl)- N^1 -(R -phenyl) acetamides were obtained by acetylation of thiourea derivatives. The synthesized compounds possessed high level of cardioprotective and antihypertensive activities.

Synthesis of 2-(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl-sulfanyl)-1-phenylethanones was accomplished by the interaction of 2-amino-5-mercapto-1,3,4-thiadiazole and α -bromoacetophenones; 2-amino-5-benzylsulfanyl-1,3,4-thiadiazoles - by the reaction of 2-amino-5-mercapto-1,3,4-thiadiazole and benzyl chlorides. The N -(1,3,4-thiadiazol-2-yl) substituted acid amines of the alkanecarboxylic acid series are obtained in reaction of 2-amino-5-alkyl-1,3,4-thiadiazole with the corresponding acyl chlorides. Studies of diuretic activity have shown that all synthesized compounds have equal or higher activity levels compare to reference drugs.

Lead-compounds - [3-allyl-4-(4¹-methoxyphenyl)-3*H*-thiazol-2-ylidene]-[3-(2-trifluoromethylphenyl)amine hydrobromide (Cardiazole) and N -(5-methyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-propionamide (Urocarb) have been identified. Cardiazole has been multitargeted (based on docking studies) and experimentally confirmed polypharmacological activity: cardioprotective, antioxidant, hypolipidemic, anti-inflammatory, analgesic, antihypoxic, hypotensive and low toxicity. Urocarb as a potential diuretic drug exceeds the activity of hydrochlorothiazide and acetazolamide (1.6 and 1.8 times, respectively). Also, the antioxidant and anti-inflammatory effects as well as satisfactory toxicological profile have been established for Urocarb.

Research on the large-scale synthesis methods for Cardiazole and Urocarb has been carried out; the optimal technological parameters have been established. The block diagram of industrial synthesis has been developed. The modified technology has been tested under the industrial conditions of "Pharmak". Analytical and bioanalytical methods for the determination of Cardiazole and Urocarb have been developed and validated.

Key words: five-membered heterocycles, cardiovascular diseases, virtual screening, synthesis, pharmacological activity, quality control methods, bioanalytical studies.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія;
АПФ	– ангіотензин перетворюючий фермент;
АТ	– артеріальний тиск;
БАР	– біологічно активна речовина;
ББК	– блокатори кальцієвих каналів;
БРА	– блокатори рецепторів ангіотензину;
ВЕРХ	– вискоєфективна рідинна хроматографія;
ВЕРХ/МС	– вискоєфективна рідинна хроматографія з мас-спектрометричною детекцією;
ДФУ	– Державна фармакопея України;
ІХС	– ішемічна хвороба серця;
ІЧ	– інфрачервоний;
ЛЗ	– лікарський засіб;
МКЯ	– методи контролю якості;
ПМР	– протонний магнітний резонанс;
ССЗ	– серцево-судинні захворювання;
ССС	– серцево-судинна система;
ТШХ	– тонкошарова хроматографія;
УФ	– ультрафіолетовий;
ЧСС	– частота серцевих скорочень;
PDB	– Protein Data Bank;
IC ₅₀	– середня інгібуюча концентрація;
QSA(T)R	– (Quantitative Structure-Activity(Toxity) Relationship)-кількісний зв'язок структура-активність(токсичність);
LD ₅₀	– середня летальна доза.

Тираж здійснено у друкарні
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69

Підписано до друку 06.08.2020 р.
Формат 60×84/16. Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 0,9.
Тираж 100 прим.

