

Національний університет "Чернігівський колегіум" імені Т.Г.Шевченка

Природничо-математичний факультет

Кафедра хімії, технологій та фармації

Кваліфікаційна робота

освітній ступінь: магістр

на тему:

**ХАРАКТЕРИСТИКА БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ 2-АМІНО-4-
АРИЛ-1,3-ОКСАЗОЛІВ З ВИКОРИСТАННЯМ КВАНТОВО-ХІМІЧНИХ
ДЕСКРИПТОРІВ**

Виконала:

Студентка 6 курсу, 62 групи

спеціальності 102 Хімія

Тарасенко Інна Михайлівна

Керівник:

к.т.н., доцент Бондар О.С.

Роботу подано до розгляду « 5 » зрудня 2024 року.

Студентка

(підпис)

Тарасенко І.М.

(прізвище та ініціали)

Науковий керівник

(підпис)

Бондар О.С.

(прізвище та ініціали)

Рецензент

(підпис)

Мехид О.Б.

(прізвище та ініціали)

Кваліфікаційна робота розглянута на засіданні кафедри хімії, технологій та фармації.

Протокол № 7 від « 11 » зрудня 2024 року.

Студентка допускається до захисту даної роботи в екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри

(підпис)

Курмакова І.М.

(прізвище та ініціали)

РЕФЕРАТ

Серед похідних 2-амінооксазолу відома значна кількість речовин з різними видами біологічної та фармакологічної активностей, зокрема протигрибкова, протитуберкульозна, антиракова, протимікробна. Це робить зазначений клас сполук перспективними для подальшого пошуку нових похідних та дослідження їх властивостей. Для здійснення обґрунтованого пошуку нових потенційних лікарських засобів та цілеспрямованого синтезу сполук з певною фармакологічною активністю перспективним є прогнозування ймовірної біологічної активності та пошук кореляційних залежностей між структурними параметрами та ймовірністю прояву біологічної активності.

Метою дослідження було здійснення пошуку взаємозв'язку між біологічною активністю та квантово-хімічними дескрипторами для 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів.

Для похідних 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолу за результатами комп'ютерного прогнозування нами виявлено широкий спектр білків, з якими вірогідно зв'язування у вигляді лігандів. Споргнозовано найбільшу ймовірність зв'язування з білками Cyclooxygenase-1, Kruppel-like factor 5, Calpain 1 Nuclear receptor ROR-beta, Quinone reductase 2, Adenosine A1 receptor, Dual specificity protein phosphatase 3, Transcription intermediary factor 1-alpha. Встановлено 26 кореляційних залежностей для ймовірних лігандів з найбільшою вірогідністю зв'язування та такими квантово-хімічними дескрипторами як заряди на атомах кисню і нітрогену, енергії вищої зайнятої та нижньої вакантної молекулярних орбіталей, повна енергія, енергія сумарна ізольованих атомів, енергія атомізації, енергія хімічних частинок речовини, енергія електростатичної взаємодії атомних остовів молекули та ентальпія утворення речовини.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ЗАСТОСУВАННЯ ОКСАЗОЛІВ.....	7
1.1. Історія дослідження оксазолів.....	7
1.2. Застосування оксазолів у медичній галузі та фармації.....	8
1.3. Лікарські препарати, що містять оксазол.....	19
1.4. Методи прогнозування ймовірної біологічної активності.....	22
1.4.1. Методи прогнозування фармакологічної активності.....	22
1.4.2. Молекулярний докінг як метод оцінки білок-лігандної взаємодії.....	25
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	29
2.1. Об'єкти дослідження.....	29
2.2. Методи дослідження.....	30
РОЗДІЛ 3 КВАНТОВО-ХІМІЧНІ ДЕСКРИПТОРИ МОЛЕКУЛ 2-АМІНО-4- АРИЛ-1,3-ОКСАЗОЛІВ.....	33
3.1. Енергетичні показники молекул 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів.....	33
3.2. Розподіл зарядів на атомах молекул 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів.....	35
РОЗДІЛ 4 ПРОГНОЗУВАННЯ ЙМОВІРНОЇ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ 2-АМІНО-4-АРИЛ-1,3-ОКСАЗОЛІВ.....	38
4.1. Оцінка відповідності молекул 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів критеріям лікоподібності.....	38
4.2. Прогнозування фармакокінетичних параметрів 2-аміно-4-арил-1,3- оксазолів.....	39
4.3. Прогноз ймовірної біологічної активності.....	41
ВИСНОВКИ.....	53
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	54

ВСТУП

Серед похідних 2-амінооксазолу [1] відома значна кількість речовин з різними видами біологічної та фармакологічної активностей, зокрема протигрибкова, протитуберкульозна, антиракова, протимікробна. Це робить зазначений клас сполук перспективними для подальшого пошуку нових похідних та дослідження їх властивостей. Сучасні підходи розв'язання такої наукової задачі базуються на застосуванні розрахунків квантово-хімічних дескрипторів молекул та прогнозуванні ймовірних видів біологічної активності, що дозволяє використання різноманітних ресурсів, зокрема Molinspiration Cheminformatics, OSIRIS Property Explorer, SwissTargetPrediction, SuperPred.

Для здійснення обґрунтованого пошуку нових потенційних лікарських засобів та цілеспрямованого синтезу сполук з певною фармакологічною активністю важливим є встановлення кореляційних залежностей між структурними параметрами та ймовірністю прояву біологічної активності. Це передбачає здійснення прогнозової оцінки ймовірної активності, проведення комп'ютерних розрахунків квантово-хімічних дескрипторів молекул та здійснення регресійного аналізу.

Мета роботи: пошук взаємозв'язку між біологічною активністю та квантово-хімічними дескрипторами для 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів.

Завдання роботи:

1. Ознайомитися з теоретичними відомостями про фармакологічну активність похідних 2-амінооксазолу.
2. Провести комп'ютерні розрахунки квантово-хімічних дескрипторів молекул похідних 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів.
3. Здійснити комп'ютерне прогнозування ймовірності зв'язування молекул похідних 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів з білками-мішенями у якості лігандів.

4. Здійснити кореляційний та регресійний аналіз для встановлення статистичних закономірностей між ймовірністю зв'язування молекул 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів з білками-мішенями та квантово-хімічних параметрів молекул.

Об'єкт дослідження – виявлення ймовірної біологічної активності у 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів.

Предмет дослідження - кореляція між ймовірністю зв'язування з білками-мішенями та квантово-хімічними параметрами молекул для ряду 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів.

Методи дослідження: квантово-хімічні розрахунки, статистичні методи (кореляційний та регресійний аналіз).

Наукова новизна одержаних результатів: для 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів вперше встановлено кореляційні залежності між ймовірністю зв'язування з білками-мішенями та квантово-хімічними параметрами молекул.

Апробація роботи здійснена на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю студентів, аспірантів і молодих учених «Крок у науку: дослідження у галузі природничо-математичних дисциплін та методик їх навчання» (20 листопада 2024 р.). За матеріалами роботи подано статтю у фаховий журнал *Biota.Human.Technology*.

РОЗДІЛ 1

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ЗАСТОСУВАННЯ ОКСАЗОЛІВ

Гетероциклічні сполуки широко використовуються в терапевтичних цілях, дослідницьких областях і промисловості. Гетероцикли, що містять атоми нітрогену та кисню, є важливим класом сполук у медичній хімії. Інтерес до біології та хімії гетероциклічних молекул для дослідників був десятиліттями, а оксазолівий фрагмент став популярним за останні кілька років, враховуючи його зростаючу актуальність у сфері медичної хімії [1].

1.1. Історія дослідження оксазолів

Перший зареєстрований оксазол був синтезований у 1800-х роках. Його хімічний склад було встановлено під час Другої світової війни в рамках зусиль щодо вивчення пеніциліну, який, як вважалося, містив оксазоліне ядро. З одержанням дієнів за реакцією Дільса-Альдера розпочинається нова історія хімії оксазолів.

У 1947 році вперше було синтезовано оксазол шляхом синтезу 2-метилоксазолу. 1,3-оксазол має температуру кипіння 69 °С і є стабільною рідиною при кімнатній температурі [2].

До складу молекули оксазолу входить 3 атоми карбону, 1 атом нітрогену та 1 атом кисню. Вони знаходяться у стані sp^2 -гібридизації і є планарними. Атоми також містять негібридизовану р-орбіталь, яка перпендикулярна до площини σ -зв'язків. Всього присутні шість незв'язаних електронів, з яких 3 - у карбону, 1 - у нітрогену і 2 - у кисню (рис. 1.1). Отже, атом кисню достатньо електронегативний, тому делокалізація не є надто ефективна [3].

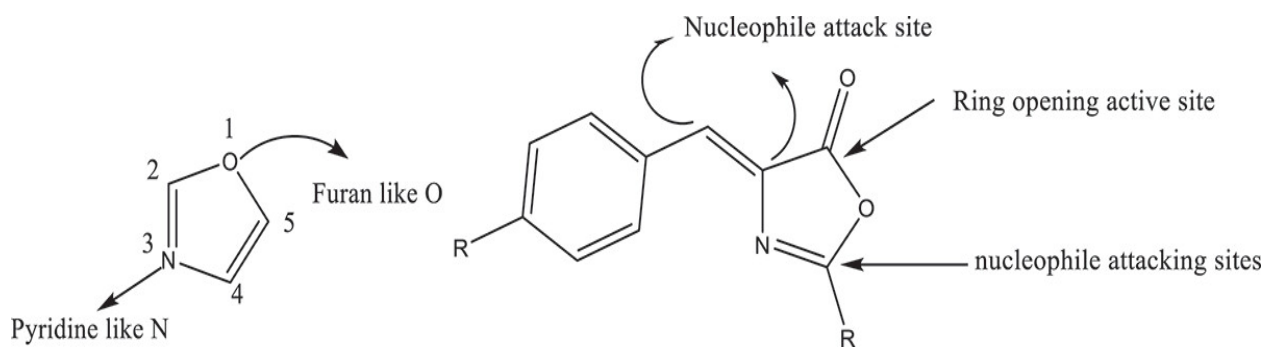


Рис. 1.1. Структура з нумерацією оксазолу та активного центру

Структура оксазолів подібна до структури інших нітрогеновмісних та оксигеновмісних гетероциклів. Гетероатоми оксазолу структурно ідентичні оксигену, присутньому у фурані і нітрогену в піридині. Оксазол виявляє основні властивості і в деяких аспектах демонструє схожість з піридином [4]. Оксазоли демонструють мінімальну стійкість до окиснення і більшу стійкість до кислот порівняно з піридином, але має деяку нестабільність, ідентичну фуранам.

Оксазоли є термічно стабільними речовинами, які відрізняються від інтенсивно летючих рідин і не піддаються розкладанню при високій температурі кипіння. Наявність екзоциклічного подвійного зв'язку утворює дієнофільний та N-заміщений оксазол, що проявляється в реакції Дільса. Ці оксазолонові кільця демонструють високі електрофільні реакційні центри для атаки нуклеофілів [5].

1.2. Застосування оксазолів у медичній галузі та фармації

Гетероциклічне п'ятичленне ядро оксазолу є перспективним для пошуку нових сполук, що виявляють сприятливу біологічну активність. На сьогоднішній день розроблено величезну кількість оксазолових препаратів для лікування різноманітних захворювань, які підвищують його цінність для пошуку нових препаратів. Завдяки наявності різноманітних нековалентних зв'язків, цей фрагмент може взаємодіяти із багатьма ферментами та рецепторами, що призводить до різноманітних біологічних ефектів [1].

Оксазол та його похідні відносяться до групи сполук, що мають потенційну цінність як лікарські форми. Відомо ряд сполук, які продемонстрували пригнічення функції тромбоцитів - 5-заміщені оксазол-4-карбонові кислоти та карбоксаміди. 3-ацил-4-метилоксазолідин із зазначеною стереохімією імітує скелет субстрату ферменту ланостеролу [6].

Значна кількість оксазольних сполук як клінічних препаратів часто застосовуються для лікування різних типів захворювань, що свідчить про їх практичну цінність та широкий потенціал для розвитку як лікарських засобів. Зокрема, оксазольні сполуки можуть легко зв'язуватися з різноманітними ферментами та рецепторами в біологічних системах і проявляють широку біологічну активність [7], наприклад: антибактеріальну, протигрибкову, противірусну, протитуберкульозну, протипухлинну, протиракову, протизапальну тощо. На сьогоднішній день в клінічній практиці використовуються такі препарати як Лінезолід, Оксацилін, Сульфізоксазол, Ралтегравір, Фуразолідон, а також Толоксатон, діючими речовинами яких є похідні оксазолу.

Останнім часом дослідники приділяють увагу оксазольним сполукам як потенційним лікарським засобам і сподіваються відкрити нові хімічні сполуки з широким спектром дії, високою біологічною активністю, низькою токсичністю та відмінними фармакокінетичними властивостями [8-10]. У попередні роки оксазолові похідні були частково розглянуті як лікарські препарати, однак не було систематичного висвітлення поточної ситуації в розробці сполук на основі оксазолу.

Похідні оксазолу як антибактеріальні засоби. В роботі [11] описано метилоксазоламід (рис. 1.2.), як потужний інгібітор Нью-Делі метало- β -лактамази-1 (НДМ-1), нещодавно відкритої карбапенемази, яка може викликати бактеріальну стійкість бактерій до широкого спектру β -лактамних антибіотиків. Значення IC_{50} становить 21 мкМ проти НДМ-1. Подальші дослідження показали, що тіольна та амідна група можуть бути важливими для зв'язування з активним центром білка NDM-1, а атом сульфуру та

карбонільний атом кисню можуть хелатувати з іоном цинку в активному центрі NDM-1.

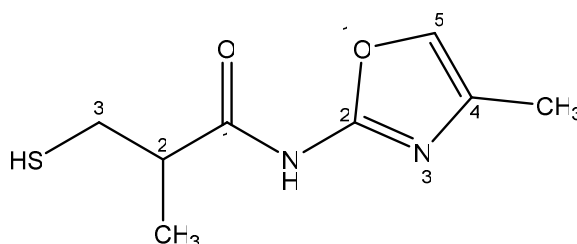


Рис. 1.2. Метиллоксазоламід

Оксазоли (рис. 1.3.), що містять піразольний та тіазольний фрагменти, сполучені амінімним фрагментом, виявили помірну дію проти досліджуваних бактерій *Enterococcus faecium* порівняно з референс-препаратом Хлорамфеніколом. Залежність «структура – активність» показала, що наявність електроноакцепторного хлор-замісника в ароматичному кільці підвищує активність порівняно з незаміщеною сполукою та сполукою з метильним радикалом [12]. Введення 1,2,3-тріазольного кільця в оксазольний скелет також показало хорошу активність проти *Porphyromonas gingivalis* та *Streptococcus gordonii* [13].

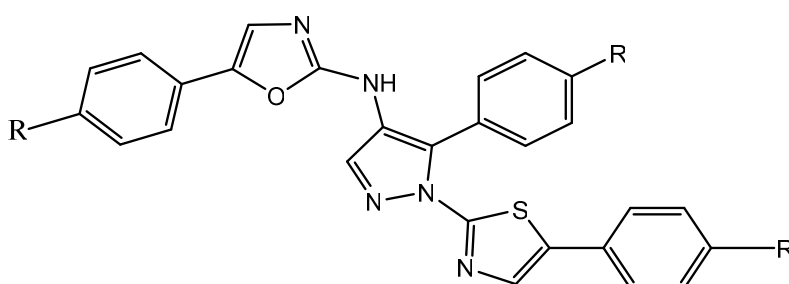


Рис. 1.3. Оксазоли як антибактеріальні сполуки, де: а. R = H, б. R = Cl, с. R = CH₃

Оксазольні сполуки як протигрибкові агенти. Дослідження похідних оксазолу з протигрибковими властивостями здійснено в роботі [14]. Введення оксазольного циклу в індольний скелет, що дало сполуку а рис. 1.4. призвело до хорошої активності проти *Alternaria brassicicola* у концентрації

0,50 мМ. Проте сполука в рис. 1.4., що містить оксадіазолільну групу, проявляє порівняно нижчу інгібуючу дію.

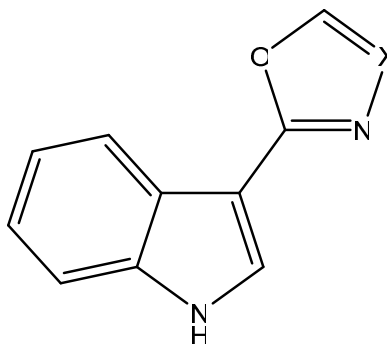


Рис. 1.4. Похідні оксазолу з протигрибковими властивостями, де а. X = CH, б. X = N

Скринінг біс-арилзаміщених оксазолів а-с (рис. 1.5.) показав їх помірну активність проти *Aspergillus niger* та *Candida albicans* на декстрозному агарі Сабуро. Подальші дослідження показали, що заміна оксазольного кільця на бензотіазольний фрагмент призводить до покращення біологічної активності [18].

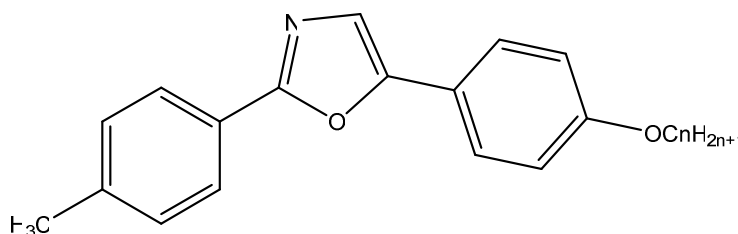


Рис. 1.5. Біс-арилзаміщені оксазоли, де а. n = 4, б. n = 7, с. n = 8

Похідні оксазолу як противірусні засоби. Вірус гепатиту С (ВГС) - невеликий, оболонковий вірус з одноланцюговою РНК - представник родини *Flaviviridae*. Нуклеозидні інгібітори (НІ) є цінним класом противірусних препаратів прямої дії, оскільки вони часто демонструють широку активність щодо різних генотипів ВГС та високий бар'єр для виникнення вірусної резистентності. Природні пуринові або піримідинові основи є поширеними фрагментами в НІ, але неприродні гетероцикли, які зберігають ключові взаємодії для сполучення з основою, можуть також можуть бути

переносимими і навіть покращувати властивості лікарських засобів. Введення оксазольного кільця в піроло-триазин, дозволило одержати сполуку (рис. 1.6.), яка виявила хорошу активність проти реплікації РНК ВГС з EC_{50} 1,8 мкМ. Ця сполука може сприяти розробці нуклеозидного або нуклеотидного препарату для використання в анти-ВГС терапії [19].

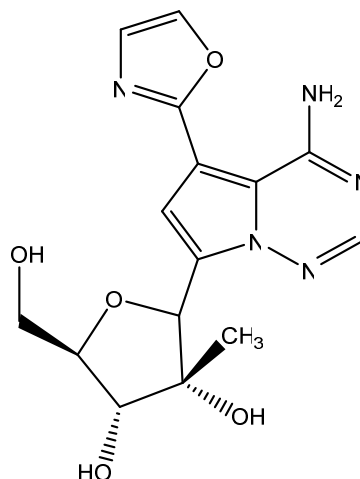


Рис. 1.6. (3R,4R,5R)-2-(4-аміно-5-(оксазол-2-іл)піроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-(гідроксиметил)-3-метилтетрагідрофуран-3,4-діол

Похідні оксазолу при ВІЛ-1. Вірус імунодефіциту людини 1-го типу (ВІЛ-1) трансформувався з гострого в хронічне захворювання. Останнім часом потреба в нових, механічно відмінних та неперехресно - резистентних препаратах залишається нагальною. З цією метою авторами [20] було синтезовано та досліджено 4-азаіндольні сполуки, що містять оксазольний фрагмент (рис. 1.7.).

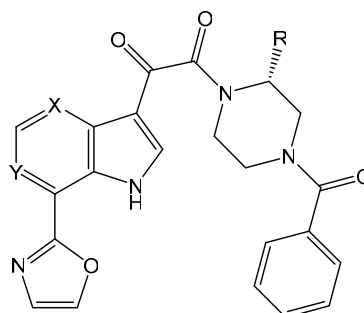


Рис. 1.7. 4-азаіндольні сполуки, що містять оксазольний фрагмент у яких:
 а. X = N, Y = CH, R = H б. X = N, Y = CH, R = CH₃ в. X = F, Y = N, R = H

Продовження дослідження полягало у дослідженні ряду похідних

1-(4бензоїлпіперазин-1-іл)-2-(4-флуоро-7-[1,2,3]триазоліл-1Н-піроло[2,3-с]

піридин-3-іл)етан-1,2-діону серед яких було 2 похідних з оксазольним замісниками. Показано, що сполуки з оксазольними замісниками демонструють значення EC_{50} $0,15 \cdot 10^{-9}$ моль/л та $3,36 \cdot 10^{-9}$ моль/л. Також ці сполуки відрізняє висока здатність до всмоктування у кишківнику [21].

Похідні оксазолу як протитуберкульозні засоби. З появою резистентних до протитуберкульозних препаратів штамів мікобактерій туберкульозу численні зусилля були спрямовані на розробку нових протитуберкульозних засобів з вищою активністю, нижчою токсичністю, меншою побічною дією, меншою кількістю резистентності до протитуберкульозних препаратів. Особливу увагу привернули амінотіазольні сполуки (рис. 1.8.) з потужною активністю та чудовим терапевтичним індексом. В цьому ряду виявлено амінооксазольну сполуку, біологічний скринінг якої показав, наявність помірної активності проти *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv з МІК 25 мкМ, що є 64-кратною втратою активності порівняно з тіазольною сполукою. Заміна оксазольного кільця на оксадіазольний фрагмент може призвести до 2-4-кратного збільшення ефективності порівняно з оксазолом [22].

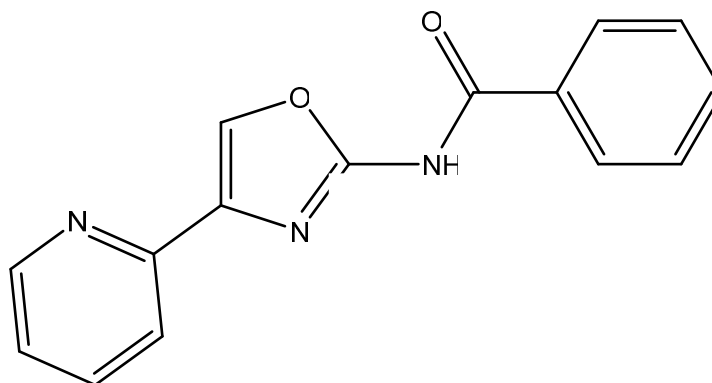


Рис. 1.8. N-(4-(піридин-2-іл)-оксазол-2-іл)бензамід

Похідні оксазолу як протипухлинні засоби. Метастази є основною причиною смертності від раку. Метастази пов'язані з порушенням регуляції численних клітинних процесів, які дозволяють злоякісним клітинам покинути місце свого походження і закріпитися у віддалених ділянках. Змінені програми транскрипції генів відіграють ключову роль у цих процесах, і останні дані вказують на важливу роль RhoA/C-стимульованої транскрипції генів. Монозаміщений оксазол а (рис. 1.9.), досліджений в роботі [23] дає знижену активність у порівнянні з фурановою сполукою транскрипції в трансфікованих клітинах PC-3 ($IC_{50} = 43$ мкМ). Сполука б (рис. 1.9.), заміщена 3,5-біс(трифторметил)бензоіланіліном, показала покращену активність зі значенням IC_{50} 12 мкМ.

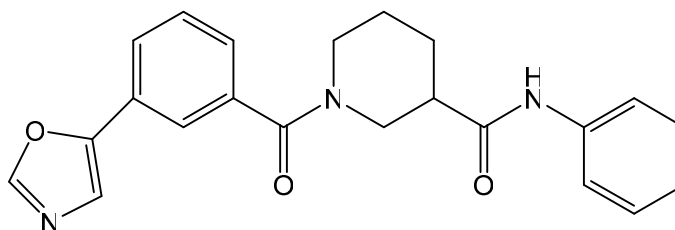


Рис. 1.9. Монозаміщений оксазол, де а. R = 4 – Cl, б. R = 3,5 – 2CF₃

Заміщення фенольної гідроксильної групи на піридиновий, нафталіновий або хіноліновий фрагменти за допомогою каталізованого золотом синтезу, в результаті якого отримано сполуки (рис. 1.10.), описані авторами [24] виявляє сильну інгібуючу активність проти трьох клітинних ліній: MCF-7 (карцинома молочної залози людини), A-549 (карцинома легенів людини) та Hela (карцинома шийки матки людини) в IC_{50} в діапазоні від 4,6 до 85,6 мкмоль/л. Слід зазначити, що сполука **b** виявила відмінну інгібуючу активність проти клітинних ліній MCF-7 зі значенням IC_{50} 4,6 мкмоль/л. Подальший аналіз взаємозв'язку структура-активність показав, що нафталін-2-іл та хінолін-3-іл у положенні C-5 оксазольного кільця були життєво важливими для активності та селективності 5-арил-2-метилоксазолів.

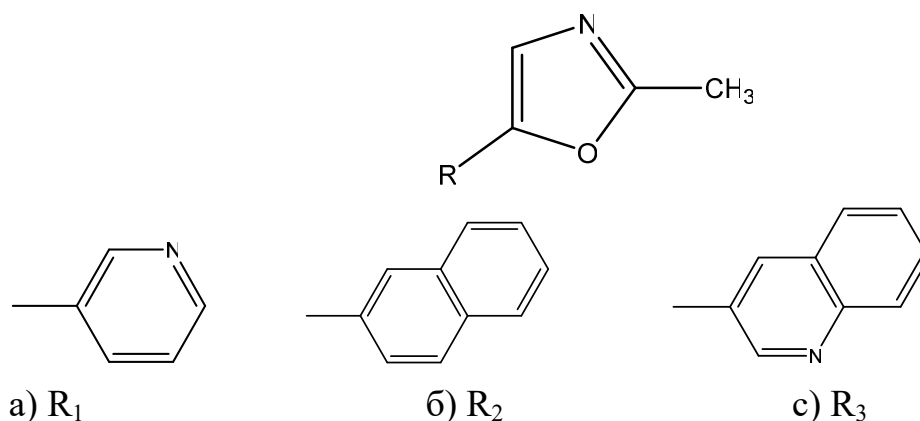


Рис. 1.10. Похідні оксазолу, що проявляють протиракову активність з радикалами а – с

14-членну макролідоксазольну сполуку (рис. 1.11.) описану в статті [25] було отримано за допомогою реакції приєднання Сузукі-Міяура з виходом 93%. Дослідження показали, що вона проявляє хорошу антипроліферативну активність проти клітин аденокарциноми легень людини A549 та клітин карциноми підшлункової залози людини PANC-1 зі значеннями IC_{50} 2,5 та 2,6 нМ відповідно. Попередні дослідження показали, що подвійні зв'язки C19-C20 та C26-C27 в оксазольмісному бічному ланцюзі та кінцева метилкарбаматна група є необхідні для потужної активності.

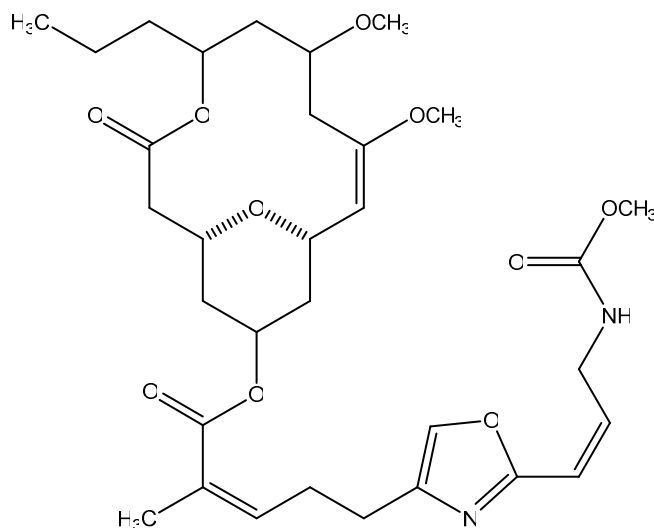


Рис. 1.11. Макролідоксазолна сполука

Тризаміщені оксазолні сполуки як протипухлинні агенти. В роботі [26] описано синтез тризаміщеного оксазолу, який містить амінову та карбоксильну групи і виявляє протипухлинну активність *in vitro*. Введення оксазолного флуорофору (рис. 1.12.) в дигідрофолатредуктазу або зелений флуоресцентний білок призводить до досить сильного посилення його флуоресцентної емісії. Сукупність результатів продемонструвала доцільність вбудовування дипептидів як єдиної рибосомальної події та проілюстрували відсутність розпізнавання центрального пептидного зв'язку в дипептиді, що потенційно уможлиблює вбудовування широкого спектру структурних аналогів.

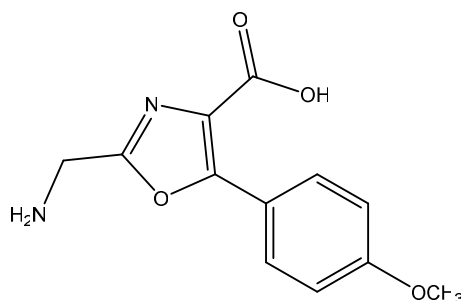


Рис. 1.12. Тризаміщений оксазол

Інтерес у дослідників викликають фероценові сполуки, зокрема з оксазолним циклом. Одна з таких сполук (рис. 1.13.), описана в роботі [27],

що містить фероценовий та оксазолоновий фрагменти має протиракову активність, і її отримання може відкрити нові шляхи до фероцен-пептидних кон'югатів.

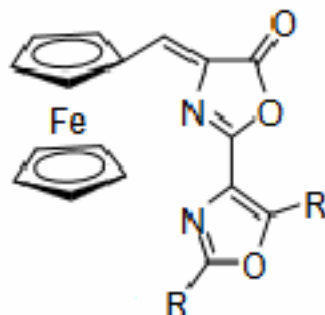


Рис. 1.13. Фероценова сполука з оксазольним фрагментом

Мультиоксазольні сполуки як протиракові засоби. Сполука (рис. 1.14.), що містить шість оксазольних кілець, описана авторами [28] має протипухлинну активність і взаємодіє з G-квадруплексом через π -стекінг та електростатичну взаємодію. Ця структурна інформація забезпечила платформу для дизайну топологічно-специфічних G-квадруплексних сполук-мішеней і була цінною для розробки нових потужних протиракових препаратів.

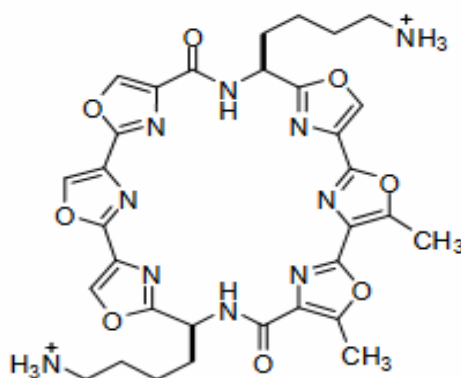


Рис. 1.14. Мультиоксазольна сполука для лікування ракових захворювань

Похідні оксазолу як антидіабетичні засоби. Як відомо, інгібування внутрішньоклітинного ферменту 11-бета-гідроксистероїддегідрогенази типу

1 (11 β HSD1) інтенсивно вивчається як терапевтичний механізм лікування цукрового діабету 2 типу (ЦД2). Показано [29], що сполука з 5-оксазольним радикалом у 4-му положенні піперидилового кільця (рис. 1.15.), виявляє інгібуючу активність проти ферменту 11 β -HSD1 (IC₅₀ = 5 нМ).

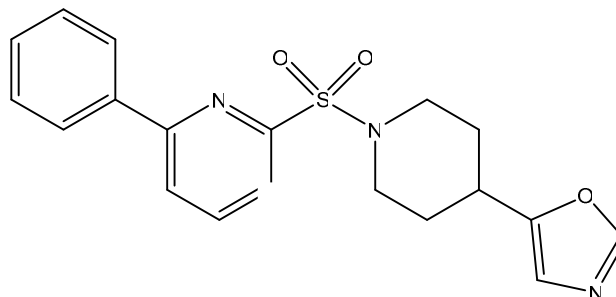


Рис. 1.15. 5-(1-((6-фенілпіридин-2-іл)сульфоніл)піперидин-4-іл)оксазол для лікування цукрового діабету

Похідні оксазолу як протипаразитарні засоби. Африканський трипаносомоз людини, відомий як сонна хвороба, є трансмісивним паразитарним захворюванням, що передається трансмісивним шляхом і спричиняється інфікуванням хазяїна *Trypanosoma brucei gambiense* або *Trypanosoma brucei rhodesiense*. Останнім часом існує низка варіантів лікування, але жоден з них не є ідеальним через значні побічні ефекти, частоту відмов, резистентності тощо.

Оксазольна сполука, що представлена в роботі [30] містить оксазоліпіридиновий фрагмент, виявила помірну інгібуючу активність проти *T.b. brucei* з IC₅₀ 1,5 мкМ. Заміна оксазолу на фуранове кільце призводить до майже 7-кратного підвищення активності (IC₅₀ = 0,22 мкМ).

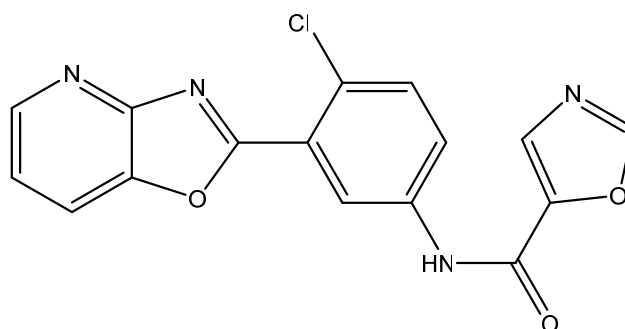


Рис. 1.16. N-(4-хлоро-3-(оксазоло[4,5-*b*]піридин-2-іл)феніл)оксазол-5-карбоксамід

Похідні оксазолу як засоби проти ожиріння. Ожиріння як серйозна загроза здоров'ю характеризується надмірним накопиченням тригліцеридів і може призвести до діабету 2 типу, атеросклерозу, гіпертонії та серцево-судинних захворювань. Діацилгліцеролацилтрансфераза (ДГАТ) як важливий фермент у синтезі тригліцеридів привертає численну увагу. Початкові дослідження похідного оксазолу (рис. 1.17.) [31] показали, що ця сполука виявляє помірну інгібуючу активність щодо ДГАТ-1, тоді як оксазол **b**, що містить один атом хлору, показав підвищену активність з IC_{50} 41 Нм [32].

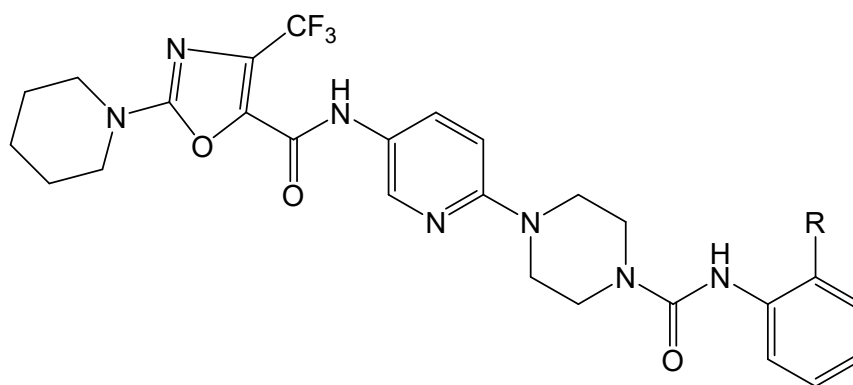


Рис. 1.17. Похідні оксазолу як засіб проти ожиріння з радикалами, де а) R = F, б) R = Cl

Отже, сполуки з оксазольним фрагментом мають великий потенціал у медичній хімії. Вони можуть бути легко модифіковані різними функціональними групами, взаємодіяти з різними біологічно активними фрагментами або вбудовуватися в біомолекули та є перспективними для подальших досліджень.

1.3. Лікарські препарати, що містять оксазол

Останнім часом велику увагу привертають похідні оксазолу через їх зростаюче значення в медичній та фармацевтичній хімії. Сполуки, які містять оксазол, мають значний потенціал для медицини, оскільки вони можуть легко взаємодіяти з різноманітними ферментами та рецепторами в організмі та проявляти різноманітну біологічну активність. Такими видами активності

є: антибактеріальна, протигрибкова, протівірусна, протитуберкульозна, протиракова, протизапальна тощо.

Багато лікарських засобів на основі оксазолу вже широко використовуються в медицині, серед яких Лінезолід, Оксацилін, Сульфізоксазол, Фуразолідон, а також Толоксатон. Діючі речовини зазначених препаратів представлені на рис. 1.18 [33].

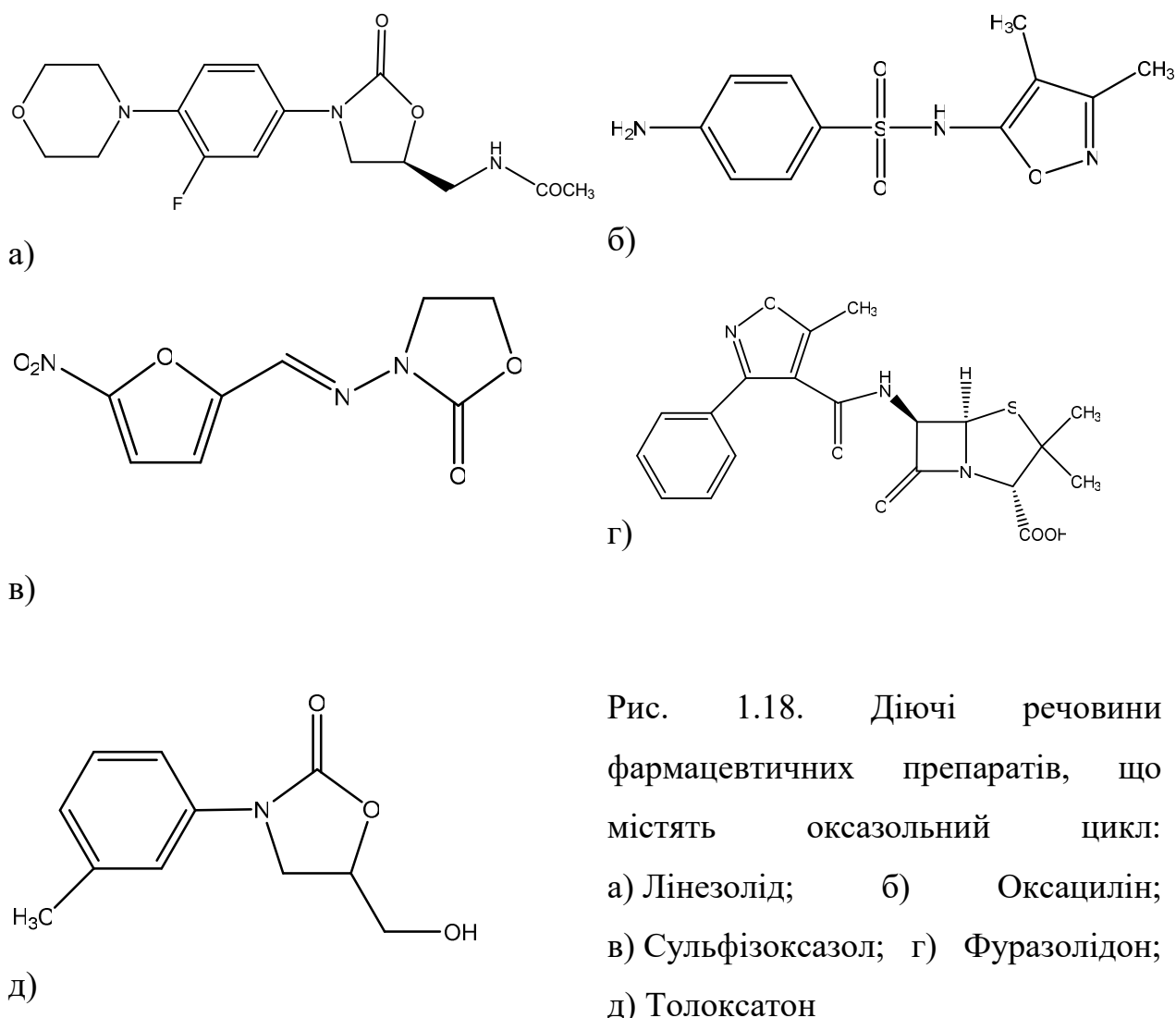


Рис. 1.18. Діючі речовини фармацевтичних препаратів, що містять оксазольний цикл:
 а) Лінезолід; б) Оксацилін;
 в) Сульфізоксазол; г) Фуразолідон;
 д) Толоксатон

Менш поширеними на аптечному ринку є такі препарати як Триметадін, Параметадін та Дибазол, оскільки їх витіснили препарати з меншою побічною дією та більшою ефективністю.

Триметадін (рис. 1.19) протиепілептичний лікарський засіб із групи похідних оксазолідину.

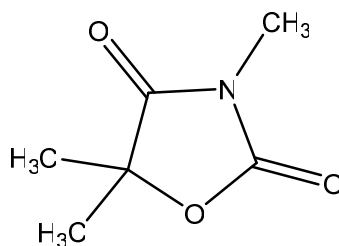


Рис. 1.19. Діюча речовина препарату Триметадіон

Параметадіон (рис. 1.20) - протиепілептичний лікарський засіб, діючою речовиною якого є 5-етил-3,5-диметиліоксазолідин-2,4-діон, відрізняється від триметадіону тільки заміщенням однієї метильної групи етильною групою. Він синтезується повністю аналогічним чином, за винятком того, що він походить із 2-гідрокси-2-метилмасляної кислоти замість 2-гідроксиізомаляної кислоти.

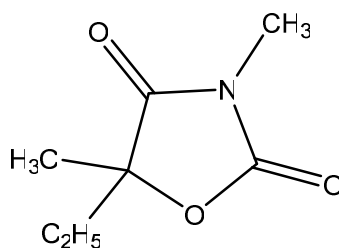


Рис. 1.20. Діюча речовина препарату Параметадіон

Дитазол (рис. 1.21) застосовують як нестероїдний протизапальний засіб, крім того, він виступає інгібітором агрегації тромбоцитів.

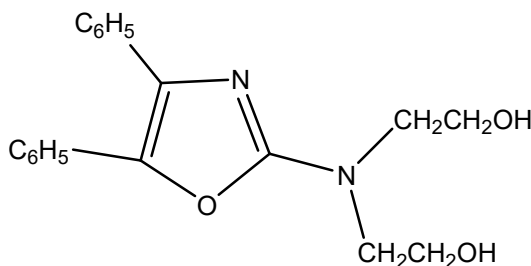


Рис. 1.21. Діюча речовина препарату Дитазол

Метаксалон (рис. 1.22.) – міорелаксант, застосовують для розслаблення м'язів та полегшення болю, викликаного розтягненнями та іншими захворюваннями опорно – рухового апарату.

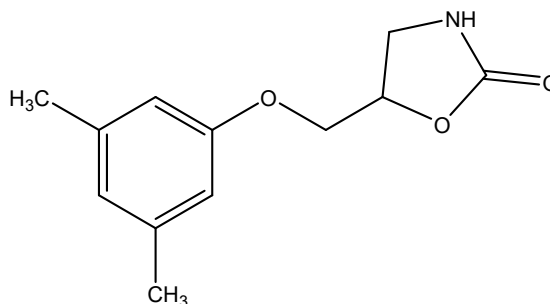


Рис. 1.22. Діюча речовина препарату Метаксалон

Толоксатон (рис. 1.23) – лікарський препарат для лікування великого депресивного розладу.

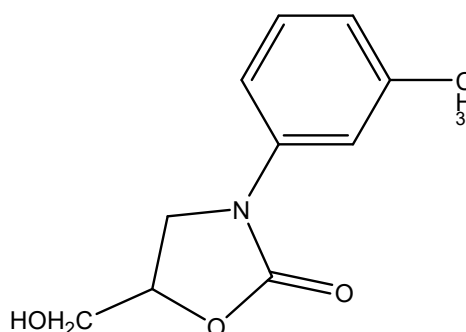


Рис. 1.23. Діюча речовина препарату Толоксатон

Таким чином гетероциклічні сполуки є важливою мішенню для відкриття ліків через їхню структурну та хімічну різноманітність. Оксазоли присутніми в структурі ядра атомами кисню та нітрогену забезпечують різні види взаємодії з різними ферментами та рецепторами, сприяючи відкриттю нових ліків. Саме через це зростає інтерес у дослідників і фармацевтичний ринок починає наповнюватися лікарськими засобами на основі оксазолу.

1.4. Методи прогнозування ймовірної біологічної активності

У сучасній фармакології широкого розповсюдження набув підхід, заснований на мінімізації використання живих істот із пріоритетом попереднього застосування комп'ютерних технологій для прогнозування біологічної дії. Застосування комп'ютерного прогнозування ймовірної біологічної активності дозволяє здійснювати скринінг бібліотек, що

налічують тисячі сполук, відкидаючи ті, що мають велику ймовірність прояву небажаних побічних ефектів, потенційну високу токсичність і т.д.

1.4.1. Методи прогнозування фармакологічної активності

Фармакологічна дія ліків залежить від їхньої спорідненості зі специфічними білками – мішенями. Зазвичай навіть найдосвідченіші дослідники не можуть заздалегідь передбачити, наскільки сильно окрема сполука буде діяти на білок – мішень, дивлячись лише на її структуру. Ця проблема прогнозування активності вивчається в галузі хімії та інформатики протягом багатьох років, і зараз вона є центральним компонентом для відкриття ліків.

«Правило п'яти» (Ro5), відоме як Правило 5 Ліпінського

Однією з найбільш основоположних концепцій у розробці ліків є «Правило п'яти» (Ro5), також відоме як Правило 5 Ліпінського, яке було введено в 1997 році медичним хіміком Крістофером Ліпінські. Це емпіричне правило, яке дозволяє визначити, чи має хімічна сполука фізико-хімічні властивості, які ймовірно зробили б її перорально активним препаратом для людей. Правило 5 Ліпінського було розроблено, для встановлення рекомендацій щодо «лікарської придатності» з точки зору пероральної біодоступності [34] для малих молекул [35] і припущено, що коли сполука демонструє два або більше порушень Правил 5, то вона матиме погану розчинність та/або погану проникність.

Правило 5 Ліпінського передбачає високу ймовірність успіху або невдачі через схожість ліків для молекул, які відповідають 2 або більше з наступних правил:

- Молекулярна маса менше 500 Дальтон.
- Висока ліпофільність (виражена як LogP менше 5).
- Не більше 5 донорів водневих зв'язків.
- Не більше 10 акцепторів водневих зв'язків.

Ці показники допомагають у ранній доклінічній розробці та можуть допомогти уникнути дорогих пізніх доклінічних і клінічних невдач.

Однак дана гіпотеза була поставлена під сумнів у випадку антибіотиків. Антибіотики — це унікальні молекули, які повинні мати можливість проникати в клітини бактерій, а не тільки в клітини людини. Вони завжди були винятком із правила Ліпінського.

Окрім Ліпінського, фізико-хімічним властивостям препарату — кандидату приділяли увагу Вебер, Гозе та Мюгге, які створили відповідно свої фармакокінетичні правила, щоб допомогти передбачити, чи ймовірно, що сполука буде всмоктуватися та легко проникати в шлунково — кишковий тракт.

Фільтр Гозе (GF) намагається покращити прогнозування Ліпінського, стверджуючи, що високе поглинання є ймовірним, за наступних критеріїв: молекулярна маса від 160 до 480 Da, $\log P$ від -0,4 до 5,6, молярна рефракція від 40 до 130 і загальне число атомів від 20 до 70 [36].

Правило Вебера ще більше підвищує критерії для біодоступності з менш ніж десятьма обертовими зв'язками і площею полярної поверхні, що не перевищує 140 [37].

Правило Мюгге змінило діапазони властивостей і включило інші параметри для диференціації між лікарськими та нелікарськими сполуками. Це молекулярна маса (200-600), LogP (-2 - 5), полярна поверхнева зона $\text{PSA} \leq 150$, кількість кілець $(\text{NR}) \leq 7$, кількість вуглеців $(\text{NC}) > 4$, кількість гетероатомів $(\text{NH}) > 1$, обертові зв'язки $\text{RB} \leq 15$, донорів водневих зв'язків $\text{HBD} \leq 5$, акцепторів водневих зв'язків $\text{HBA} \leq 10$ [38].

Однією з найважливіших властивостей для всіх цих правил є ліпофільність (LogP), яка визначається як відношення коефіцієнта розподілу сполуки між гідрофобною та гідрофільною фазами [39]. Цей показник дозволяє оцінити здатність речовини проникати крізь клітинну мембрану та прогнозувати ймовірний механізм її дії.

З моменту створення даних гіпотез і дотепер вони виявляються корисними для прогнозування абсорбції в шлунково-кишковому тракті та лікарської подібності сполук. Компанії широко використовують їх для створення нових синтетичних лікарських засобів [40].

Для розрахунку даних показників розроблено ряд комп'ютерних програм та веб-платформ.

Однією з потужних веб-платформ є PubChem, що належить Національному центру біотехнологічної інформації США. Цей пошуковий ресурс містить дані щодо структури, молекулярної формули, молекулярної маси, ліпофільності (LogP), донорів водневих зв'язків (HBD), акцепторів водневих зв'язків (HBA), обертових зв'язків (RB), полярної поверхневої зони (PSA) та молекулярної складності (Cm). Платформа є загальнодоступною та на 2024 рік містить інформацію про близько 118 млн речовин.

SwissADME – програма, розроблена швейцарським інститутом біоінформатики, дозволяє здійснити прогноз фізико-хімічних та фармакокінетичних параметрів за формулою речовини. Цей ресурс дозволяє отримати інформацію про кількість обертових зв'язків (RB), кількість донорів водневих зв'язків (HBD), кількість акцепторів водневих зв'язків (HBA), полярну поверхневу зону (PSA), здатність до абсорбції (GI), проникність крізь гематоенцефалічний бар'єр (BBB) та можливість зв'язування з Р-глікопротеїновий субстрат (P-gp).

PubChem та SwissADME є найбільш надійними веб - платформами, оскільки вони постійно відстежуються на предмет оновлень за для забезпечення найбільш точних розрахунків. Саме завдяки їм можливо здійснювати аналіз відповідності фізико-хімічним параметрами молекул, що є надзвичайно важливим при відкритті нових лікарських препаратів.

1.4.2. Молекулярний докінг як метод оцінки білок-лігандної взаємодії

Важливим аспектом розробки ліків *in-silico* в останні роки став молекулярний докінг. Цей метод передбачає прогнозування взаємодії між

невеликою молекулою та білком на атомному рівні [41]. Це дозволяє дослідникам вивчати поведінку малих молекул у місці зв'язування з білком-мішенню та розуміти фундаментальний біохімічний процес, що лежить в основі цієї взаємодії [42]. Метод вимагає 3D-представлення білка-мішені з високою роздільною здатністю, отриманого за допомогою таких методів, як рентгенівська кристалографія, спектроскопія ядерного магнітного резонансу або кріоелектронна мікроскопія [43, 44].

Молекулярний докінг спрямований на прогнозування комплексу ліганд-рецептор за допомогою комп'ютерних методів [45]. Процес докінгу включає два основні етапи, які включають вибірку ліганду та використання скорингової функції. Алгоритми вибірки допомагають ідентифікувати найбільш енергетично вигідні конформації ліганду в активному центрі білка, беручи до уваги їхній спосіб зв'язування. Ці підтвердження потім ранжуються за допомогою скорингової функції [46,47].

Ірвін Кунц з Каліфорнійського університету створив першу програму докінгу в середині 1980-х років, і зараз постійно докладаються зусилля для вдосконалення докінгових обчислень. Сучасні розробки в галузі докінгу дозволяють визначати природні субстрати ферменту для прогнозування його продуктивності. Визначивши, що білок, який нас цікавить, належить до певної надродини, можна успішно прогнозувати білкові комплекси, обмежуючи пошук ймовірних субстратів і типів реакцій цією областю [48].

На сьогоднішній день спектр програмного забезпечення для здійснення молекулярного докінгу значно розширився. До переліку найбільш популярних програм для здійснення докінгу входять такі програми як DOCK GOLD (http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/) FLEXX (<http://www.biosolveit.de/FlexX/>) AUTODOCK (<http://autodock.scripps.edu>) DOCKINGSHOP (https://web.archive.org/web/20080720140355/http://vis.lbl.gov/~scrivelli/Public/silvia_page/DockingShop.html) Schrödinger (<https://www.schrodinger.com/>) та ін.

Dock - це програмне забезпечення для молекулярного докінгу, розроблене командою UCSF Chimera. Dock використовує сітковий метод для оцінки афінності зв'язування лігандів з рецептором. Програма також включає функції оцінки для ранжування позицій, згенерованих під час процесу докінгу. Програма підтримує кілька форматів вхідних файлів, включаючи PDB, MOL2 і SDF. Софт доступний за посиланням <http://dock.compbio.ucsf.edu/>.

Argus lab - програмне забезпечення для молекулярного моделювання, створене Марком Томсоном, використовує поєднання алгоритмів квантової механіки та класичної механіки для моделювання ефектів розчинників. Це програмне забезпечення здатне виконувати такі завдання, як розробка ліків, створення графіки та молекулярне моделювання. Лабораторія Argus доступна на сайті <http://www.arguslab.com>.

Генетична оптимізація для лігандного докінгу (GOLDTM)

GOLD - це програмне забезпечення для білок-лігандного докінгу, яке пропонує кілька ключових функцій:

1. Дозволяє враховувати адаптивність хребта і бічних ланцюгів у розрахунках і використовує визначені користувачем скринингові функції, які можуть адаптуватися відповідним чином.
2. Можливість видалення кристалографічних молекул води в місці зв'язування ліганду.
3. Результати високопродуктивного віртуального скринінгу можна ефективно аналізувати і обробляти за допомогою супутніх програм SILVERTM або GoldMineTM.

Остання версія GOLD Suite 5.2 включає три компоненти: Gold 5.2 для докінгу білок-ліганд, Hermes 1.6 для комплексної візуалізації білків і Gold Mine 1.5 для аналізу класів докінгу. Це програмне забезпечення доступне за посиланням <http://www.ccdc.cam.ac.uk/>.

Chimera - це програмний пакет для візуалізації, аналізу та моделювання молекулярних структур, розроблений Каліфорнійським університетом у Сан-

Франциско. Він надає ряд інструментів для відображення 3D-структур білків, нуклеїнових кислот і малих молекул, а також для виконання симуляцій молекулярного докінгу. Chimera також надає інструменти для аналізу результатів докінгу, такі як візуалізація позицій зв'язування, розрахунок енергії зв'язування та генерація карт взаємодії між лігандом і білковими залишками. Крім того, Chimera може взаємодіяти з іншими програмними пакетами для молекулярного докінгу, такими як AutoDock, для виконання більш складних симуляцій докінгу. Chimera доступна за посиланням <https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/.2.4>

Отже, доступність баз даних і вдосконалення обчислювальних інструментів зробили молекулярний докінг вирішальним інструментом у процесі відкриття ліків. Використання цієї технології дозволило підвищити ефективність та результативність пошуку ліків за рахунок скорочення часу та витрат, необхідних для традиційних експериментальних процедур.

Таким чином, в останні роки розроблено велику кількість програмного забезпечення для комп'ютерного прогнозування ймовірної біологічної активності. Цей метод дозволяє з високою вірогідністю серед великої кількості нових синтезованих речовин виявити перспективні для лабораторних досліджень.

РОЗДІЛ 2

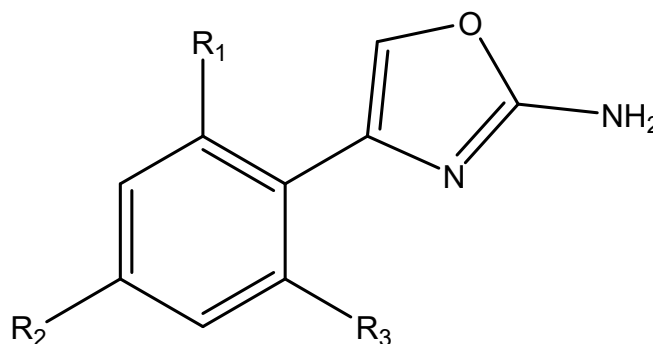
ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкти дослідження

Для дослідження було обрано ряд похідних 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів, формули яких наведено у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Досліджені похідні 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолу



№	R1	R2	R3	Назва за IUPAC	M, г/моль
1	-H	-H	-H	4-феніл-1,3-оксазол-2-амін	160,0
2	-H	-Cl	-H	4-(4-хлорфеніл)оксазол-2-амін	194,5
3	-H	-Br	-H	4-(4-бромфеніл)оксазол-2-амін	240,0
4	-H	-F	-H	4-(4-флуорофеніл)оксазол-2-амін	179,0
5	-H	-H	-Cl	4-(2-хлорфеніл)оксазол-2-амін	194,5
6	-F	-H	-F	4-(2,6-дифлуорофеніл)оксазол-2-амін	196,0

Сполуки синтезовано методом взаємодії кетоспиртів з ціанамідом з виходом до 70% [49] та надано для дослідження співробітником ТОВ НВП «Укроргансінтез» Макеєм О.П.

2.2. Методи дослідження

Комп'ютерні розрахунки та прогнозування було проведено за допомогою пакетів програм ChemOffice, ACDLabs, Hyperchem, онлайн ресурсів Molinspiration Cheminformatics, ProTox, SwissTargetPrediction, SuperPred.

Розрахунки розподілу електронних зарядів на атомах молекул та енергетичних характеристик здійснено з використанням за допомогою програми Chem3D. Перед розрахунком здійснювалась оптимізація геометрії молекули за методом MM2 (minimum RMS gradient = 0.010, step interval = 2, frame interval = 10, target temperature = 300 K; parameter quality: all parameters used are finalized; job type: minimize energy to minimum RMS gradient of 0.010 display every iteration). Розрахунок енергій молекулярних орбіталей здійснювався за методом Хюккеля. За різницею енергій вищої зайнятої та нижньої вакантної молекулярних орбіталей розраховували величину «енергетичної щілини» ($E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$).

За допомогою програми Hyperchem здійснювали розрахунки енергетичних параметрів молекул, таких як:

Total Energy (повна енергія), що складається з кінетичної енергії електронів, потенційної енергії взаємодії електронів та ядер, потенційної енергії взаємодії електронів та потенційної енергії взаємодії атомних ядер. Ця величина є однією з характеристик стабільності молекули.

Isolated Atomic Energy – сума енергій ізольованих атомів;

Binding Energy – енергія атомізації, що являє собою сумарну енергію двохатомних взаємодій;

Electronic Energy – електронна енергія хімічних частинок речовини;

Core-Core Interaction – енергія електростатичної взаємодії атомних остовів молекули;

Heat of Formation – ентальпія утворення речовини [50].

Перед проведенням розрахунків здійснювалась оптимізація геометрії молекули за методом силового поля молекулярної механіки ММ+. Цей метод є найбільш загальним для всіх органічних молекул.

Для безпосереднього проведення розрахунків було обрано напівемпіричний метод РМЗ, що використовується для органічних молекул, які містять елементи головних підгруп 1 і 2 груп періодичної системи. Перевагою даного методу є те, що він дозволяє отримувати більш коректні результати розрахунку для оксигеновмісних і нітрогеновмісних сполук. В якості алгоритму оптимізації молекулярної структури використовували двох кроковий градієнтний метод сполучених градієнтів Флетчера-Рівса першого порядку (Fletcher-Reeves) [50].

За допомогою онлайн-ресурсу Molinspiration Cheminformatics [51] (<https://molinspiration.com/cgi/properties>) розраховано молекулярну масу сполук (MW), кількість акцепторів водневого зв'язку (nON), кількість донорів водневого зв'язку (nOHNH), кількість нетермінальних зв'язків, що обертаються (nrotb) та показник ліофільності (LogP). Ці параметри дозволяють оцінити відповідність сполук правилу Ліпінського.

Оцінка токсичності сполук здійснена за допомогою онлайн-ресурсу ProTox (<https://tox.charite.de/protox3>). Здійснено прогноз гострої токсичності (LD50), гепатотоксичності, нейротоксичності, ймовірності проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр (BBB).

За допомогою програми OSIRIS Property Explorer (Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland <https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>) розраховували:

- топологічну площу полярної поверхні (TPSA) – показник, що визначається як сума поверхні всіх полярних атомів (перш за все кисню і нітрогену включаючи зв'язані з ними атоми гідрогену) [52]. Це показник пероральної біодоступності та оцінки здатності речовини проникати через клітинні мембрани та гематоенцефалічний бар'єр для потенційних фармакологічних препаратів [53, 54].

- Druglikeness – показник, що характеризує подібність до вже відомих фармакологічних препаратів;

- Drugscore – величина, що об'єднує druglikeness, cLogP, logS, молекулярну масу та ризики прояву токсичності [55]. Він показує загальний потенціал структури бути потенційним лікарським препаратом.

За допомогою програми SwissTargetPrediction здійснювались оцінка фармакокінетичних параметрів: здатність речовин проникати через гастроентеральний бар'єр (GI absorption), гематоенцефалічний бар'єр (BBB permeant), можливість зв'язування з Р-глікопротеїд субстратом (P-gp substrate), здатність інгібувати такі форми цитохрому P450 як CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4. За діаграмами-радар оцінювалась відповідність молекул фізико-хімічним параметрам біодоступності: ліпофільності (LIPO), розміру молекули (SIZE), полярності (POLAR), розчинності (INSOLU), гнучкості (FLEX), ненасиченості (INSATU). Кожний параметр має визначений фізико-хімічний діапазон, який відображений на графіку. Для відповідності параметрам лікоподібності, радіолокаційна ділянка показників має повністю знаходитись всередині рожевої зони.

Потенційну здатність сполук проникати крізь клітинну мембрану оцінювали за значенням коефіцієнта розподілення LogP.

Прогнозування ймовірності зв'язування сполук з білковими мішенями здійснювали за допомогою онлайн-ресурсу SuperPred (https://prediction.charite.de/subpages/target_prediction.php), яка за структурною формулою хімічної речовини прогнозує більше ніж 2048 видів біологічної активності [56]. Ця програма використовує подібність 2D- та 3D-структури на основі її фрагментів.

Регресійний та кореляційний аналіз залежностей «ймовірність зв'язування з білком – квантово-хімічні параметри» здійснювали за допомогою програми Microsoft Excel.

РОЗДІЛ 3
КВАНТОВО-ХІМІЧНІ ДЕСКРИПТОРИ МОЛЕКУЛ
2-АМІНО-4-АРИЛ-1,3-ОКСАЗОЛІВ

Розрахунок квантово-хімічних параметрів є важливою складовою прогнозування фармакологічної активності речовин. При цьому важливими є такі параметри як розподіл зарядів на атомах молекули, енергії вищої зайнятої та нижньої вакантної молекулярної орбіталі.

3.1. Енергетичні показники молекул 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів

Проведені розрахунки енергій молекулярних орбіталей дозволили визначити значення вищої зайнятої E_{HOMO} , нижньої вакантної E_{LUMO} молекулярних орбіталей та величини енергетичної щілини. Одержані дані представлені у табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Енергії молекулярних орбіталей похідних 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів

Сполука	E_{HOMO} , eV	E_{LUMO} , eV	$(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})$, eV
1	-8,119	-0,669	8,788
2	-7,905	0,214	7,691
3	-7,932	0,014	7,918
4	-7,947	0,328	7,619
5	-7,742	-0,591	7,151
6	-7,848	0,100	7,748

За значенням енергії нижньої вакантної молекулярної орбіталі ($E_{\text{LUMO}} < 0$) можна зробити висновок, що електрофільні властивості проявляють сполука 1 з незаміщеним фенільним радикалом та сполука 5, що містить хлор-замісник у 2 положенні бензенового кільця. Такі сполуки можуть зв'язуватися з негативно зарядженими центрами. Сполуки 2, 3, 4, 6 можуть виявляти слабкі нуклеофільні властивості. Важливим показником

реакційної здатності є значення «енергетичної щілини», яка являє собою різницю енергій вищої зайнятої та нижньої вакантної молекулярних орбіталей (рис. 3.1.) Згідно [57] висока реакційна здатність проявляється при значенні > 1 .

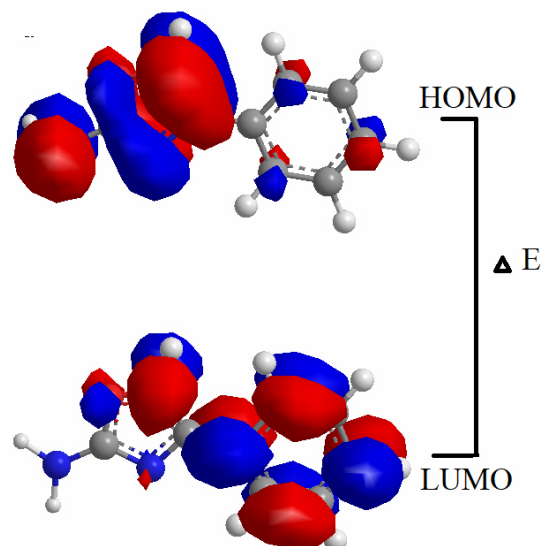


Рис. 3.1. Графічне зображення НОМО та LUMO поверхонь для сполуки 1 (сине – область позитивних значень; червоне - область негативних значень).

Розраховані показники (табл. 3.1) вказують на високу реакційну здатність всіх досліджених 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів.

Розрахунок енергетичних показників для 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів представлено в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Енергетичні показники 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів

Енергетичний показник (kcal/mol)	Сполука					
	1	2	3	4	5	6
Total Energy	-41654,61	-48605,63	-49427,10	-51453,33	-52028,90	-61246,13
Binding Energy	-2215,14	-2198,92	-2159,18	-2225,75	-2454,16	-2230,44
Isolated Atomic Energy	-39439,47	-46406,71	-47267,92	-49227,57	-49574,74	-59015,68
Electronic Energy	-216530,96	-248292,16	-244892,04	-252754,46	-291503,37	-302845,33
Core-Core Interaction	174876,35	199686,52	195464,93	201301,13	239474,47	241599,20
Heat of Formation	25,25	18,35	55,84	-18,58	38,20	-56,48

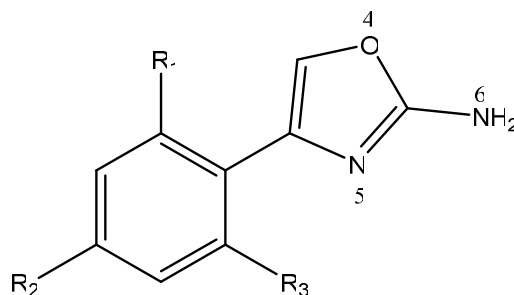
Найменше значення енальпії утворення сполуки 6 вказує на її високу стабільність [58].

3.2. Розподіл зарядів на атомах молекул 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів

Заряди на можливих адсорбційно-реакційних центрах молекул 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів представлені в табл. 2. Такими можуть бути атоми кисню та нітрогену оксазольного циклу, атом нітрогену аміногрупи, атоми галогенів. З розрахунків видно, що для всіх молекул атоми нітрогену оксазольного циклу мають майже однаковий достатньо високий негативний заряд, тож можуть виступати електроно донорним центром. Атоми нітрогену аміно групи навпаки мають невисокий позитивний заряд. Також невисокий позитивний заряд мають атоми кисню, при цьому він зменшується при введенні в бензольний цикл замісників. Ці атоми N⁶ та O⁴ можуть бути електроно-акцепторними центрами. При цьому можна шукати кореляцію між властивостями та зарядами на цих атомах.

Таблиця 3.3

Розподіл зарядів на атомах 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів



	q(O ₄)	q(N ₅)	q(N ₆)	q(Cl)	q(F)	q(Br)
1	0,0405	-0,5985	0,0238			
2	0,0259	-0,5976	0,0227	0,0335		
3	0,0287	-0,5978	0,0229			0,0372498
4	0,0255	-0,5971	0,0225		-0,1372	
5	0,0337	-0,5914	0,0211	0,0036		
6	0,0177	-0,5968	0,0214		-0,1383 -0,1340	

Наявність у складі молекул (сполуки 2-6) атомів хлору, фтору та оксигену з високою електроноакцепторністю призводить до підвищення їх реакційної здатності [59]. Для атомів галогенів одержані наступні результати: атоми хлору та бромю мають позитивний заряд, фтору – негативний.

Розподіл електростатичного потенціалу на молекулах похідних 2-амінооксазолу представлено на рис. 3.2., де червоним позначено зони підвищеної електронної густини, зеленим – зниженої.

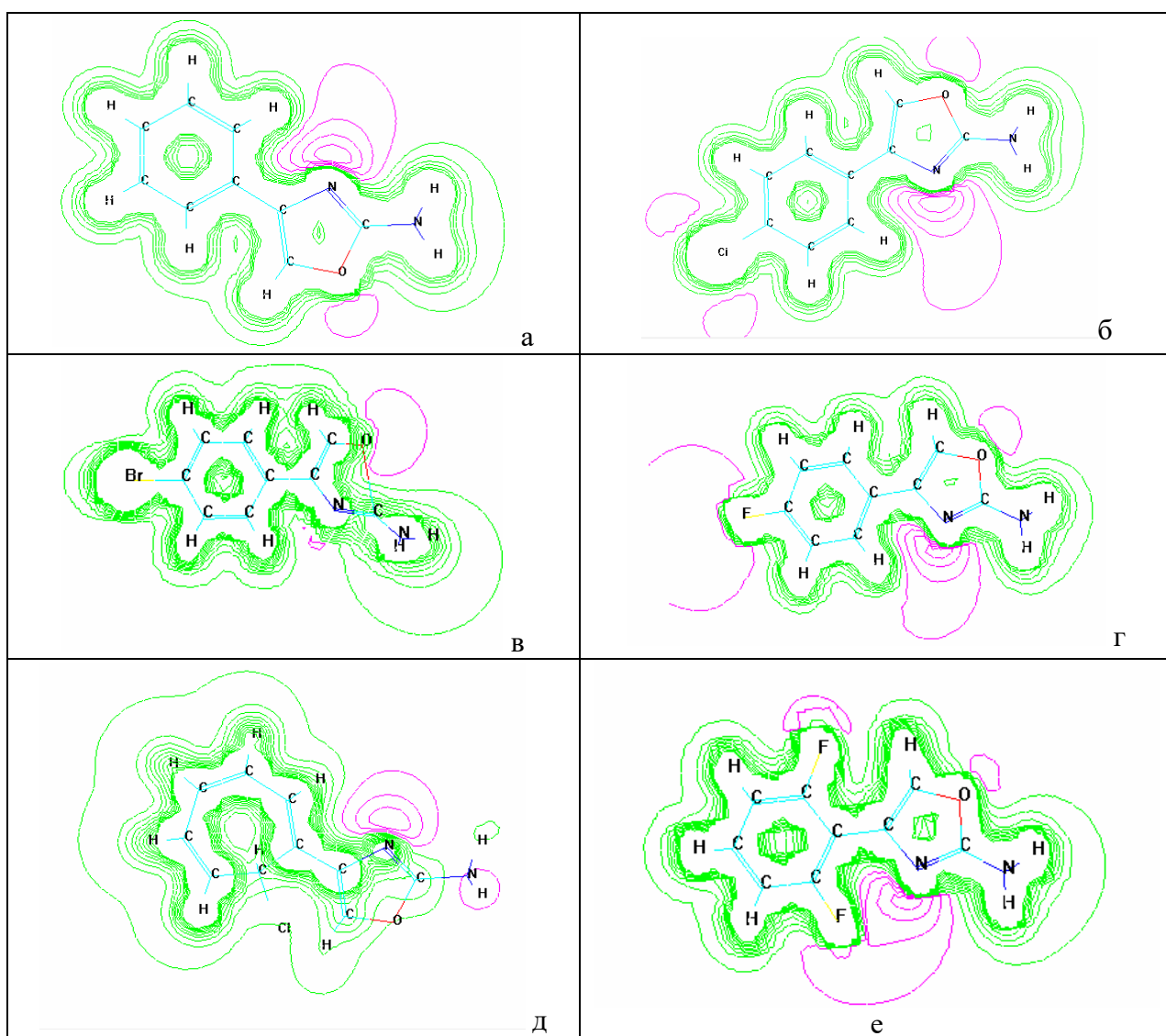


Рис. 3.2. Розподіл електростатичного потенціалу на 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів: а) сполука 1; б) сполука 2; в) сполука 3; г) сполука 4; д) сполука 5; е) сполука 6.

Показано, що зонами підвищеної електронної густини є атоми нітрогену та кисню оксазольного циклу, а також атоми хлору та фтору (у сполуках 2 та 4) Саме ці атоми мають здатність утворювати полярні ковалентні зв'язки, що робить молекули більш реакційно здатними [60] та, ймовірно, беруть участь у формуванні зв'язків при білок-лігандній взаємодії, тим самим забезпечуючи фармакологічну активність.

Таким чином, молекули 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів містять декілька адсорбційно-реакційних центрів, мають високу реакційну здатність, що робить їх перспективними для пошуку речовин з потенційною біологічною активністю.

РОЗДІЛ 4

ПРОГНОЗУВАННЯ ЙМОВІРНОЇ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ

2-АМІНО-4-АРИЛ-1,3-ОКСАЗОЛІВ

4.1. Оцінка відповідності молекул 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів критеріям лікоподібності

Згідно з класичними уявленнями, аналіз лікоподібності сполук здійснюється за правилом Ліпінського (правила п'яти) [61]. Недотримання хоча б двох критеріїв вказує на великий ризик низької біодоступності речовини. За результатами розрахунків (табл. 4.1.) похідні оксазолу відповідають всім критеріям лікоподібності.

Таблиця 4.1

Відповідність сполук параметрам, що є складовими правила Ліпінського

Сполука	LogP	MW	nON	nOHNH	nrotb
1	1,51	160,0	3	2	1
2	2,18	194,5	3	2	1
3	2,31	240,0	3	2	1
4	1,67	179,0	3	2	1
5	2,14	194,5	3	2	1
6	1,74	196,0	3	2	1

Примітка: LogP – коефіцієнт ліофільності; MW - молекулярна маса сполуки; nON - кількість акцепторів водневого зв'язку; nOHNH - кількість донорів водневого зв'язку; nrotb - кількість нетермінальних зв'язків, що обертаються.

Аналіз значень показників ліпофільності (LogP) та значення топологічної площі полярної поверхні (52,05 Å² для всіх сполук) вказує на гарну здатність до проникнення крізь клітинні мембрани.

Показники лікоподібності розраховані за допомогою онлайн-ресурсу OSIRIS Property Explorer представлено в табл. 4.2. Значення Druglikeness, для сполук 1, 2 та 5 вказує на те, що молекули цих речовин містять переважно фрагменти, які є в структурі лікарських засобів.

Таблиця 4.2

Показники Druglikeness та DrugScore 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів

Сполука	Druglikeness	DrugScore
1	0,13	0,69
2	1,07	0,73
3	-2,0	0,46
5	0,55	0,68
6	-3,03	0,45
4	-0,75	0,58

За значеннями комплексного показника DrugScore можна зробити висновок, що найбільший потенціал для того щоб бути потенційним лікарським препаратом мають сполука 2.

4.2. Прогнозування фармакокінетичних параметрів 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів

Прогноз токсичності сполук з використанням онлайн-ресурсу Pro-Tox показав, що всі речовини відносяться до 4 класу небезпеки, низький рівень прояву гепато- та нейротоксичності, що відповідає вимогам для потенційних фармакологічних препаратів.

За допомогою програми SwissTargetPrediction проаналізовано основні фармакокінетичні параметри молекул (табл. 4.3.) та відповідність молекул фізико-хімічним параметрам біодоступності (рис. 4.1.)

Важливим показником потенційного фармакологічного препарату, що впливає на взаємодію з іншими лікарськими засобами є інгібування ензимів цитохрому P450 [62]. Встановлено, що для всіх сполук ймовірно зв'язування з ізоформою цитохрому P450 CYP1A2. Ця ізоформа бере участь у метаболізмі таких речовин як кофеїн, теофілін, такрін, клозапін [63]. Сполука 3 також здатна зв'язуватися з ізоформою цитохрому P450 CYP2C19. Всі досліджені похідні оксазолу здатні проникати через гемато-енцифалічний

бар'єр та характеризуються високою здатністю до адсорбції в шлунково-кишковому тракті.

Таблиця 4.3

Фармако-кінетичні параметри 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів

Сполука	Фармако-кінетичні параметри							
	GI absorption	BBB permeant	P-gp substrate	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2C9 inhibitor	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor
1	High	+	-	+	-	-	-	-
2	High	+	-	+	-	-	-	-
3	High	+	-	+	+	-	-	-
4	High	+	-	+	-	-	-	-
5	High	+	-	+	-	-	-	-
6	High	+	-	+	-	-	-	-

Примітка. GI absorption – гастроентеральна адсорбція, P-gp substrate – P-глікопротеїд субстрат, BBB – здатність проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр

Результати онлайн-прогнозу відповідності молекул фізико-хімічним параметрам біодоступності представлено на рис. 4.1.

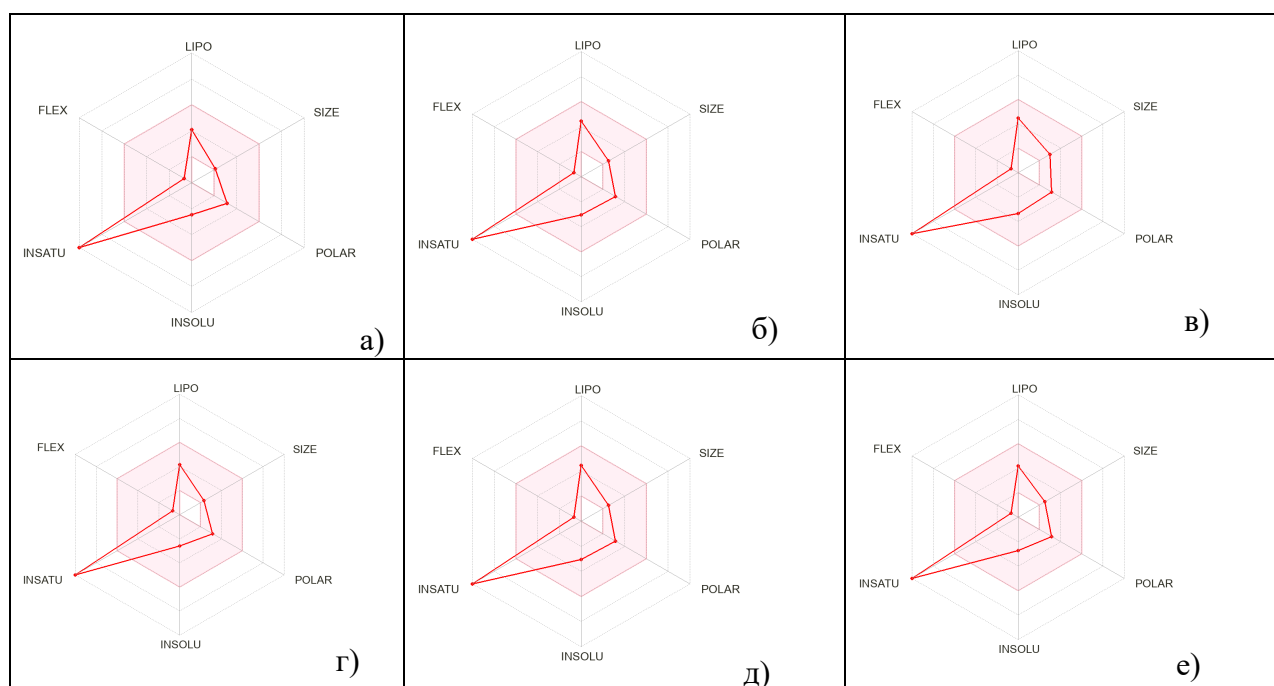


Рис. 4.1. Діаграми-радар біодоступності 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів: а) сполука 1; б) сполука 2; в) сполука 3; г) сполука 4; д) сполука 5; е) сполука 6.

Аналіз графіків-радарів біодоступності показав, що сполуки відповідають шести фізико-хімічними параметрам, окрім критерію ненасиченості.

4.3. Прогноз ймовірної біологічної активності

За допомогою онлайн-ресурсу Super-Pred було здійснено прогнозування ймовірних білків-мішеней, для яких досліджені похідні оксазолу можуть виступати лігандами. Для кожної з сполук отримано понад 100 ймовірних білків-мішеней з різною вірогідністю зв'язування (ВЗ). Перелік мішеней з найвищими ймовірностями прояву представлено в табл. 4.4.

Таблиця 4.4

Вірогідності білок-лігандної взаємодії з 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолами

Назва білка-мішені	Вірогідність зв'язування з відповідною сполукою					
	1	2	3	4	5	6
Cyclooxygenase-1	0,9745	0,9425	0,8726	0,9629	0,9553	0,8868
Kruppel-like factor 5	0,9257	0,9131	0,8751	0,9226	0,9161	0,9120
Calpain 1	0,8526	0,7394	0,8431	0,8785	0,7161	0,8187
Nuclear receptor ROR-beta	0,8525	0,7466	0,7411	0,7681	0,8145	0,7601
Quinone reductase 2	0,8488	0,7253	0,9071	0,6845	0,6646	0,6865
Adenosine A1 receptor	0,8392	0,8090	0,7290	0,6842	0,8562	0,8615
Dual specificity protein phosphatase 3	0,8352	0,9536	0,9449	0,9141	0,8505	0,8853
Transcription intermediary factor 1-alpha	0,8203	0,6497	0,7526	0,6497	0,8100	0,8126
Protein kinase N2	0,8201	0,8339	0,8786	0,8685	0,6067	0,8224
G-protein coupled receptor 55	0,8145	0,6350	0,7236	0,7237	0,5136	0,7016
Glycogen synthase kinase-3 beta	0,8107	-	0,7260	0,8694	0,7788	-
Lysosomal Pro-X carboxypeptidase	0,7838	0,9282	0,8629	0,9097	0,8745	0,8509

Продовження табл. 4.4

Activin receptor type-1B	0,7795	0,6936	0,7805	0,7797	0,7054	0,7693
Glutathione S-transferase Pi	0,7773	0,7148	0,6856	0,7071	0,8668	0,7261
DNA-(apurinic or apyrimidinic site) lyase	0,7748	0,7498	0,6959	0,6105	0,8593	0,8551
Signal transducer and activator of transcription 1- alpha/beta	0,7711	0,6018	0,7674	0,7108	0,5785	0,6338
Nuclear factor erythroid 2- related factor 2	0,7688	0,7739	0,7481	0,8005	0,7999	0,7896
cAMP-dependent protein kinase alpha-catalytic subunit	0,7667	0,8275	0,7235	0,7928	0,6489	0,8261
Casein kinase II alpha/beta	0,7616	-	0,7114	0,6921	-	0,7729
Thyroid hormone receptor alpha	0,7573	0,8020	0,7997	0,8167	0,7066	0,8013

Примітка: «-» активність не виявлено.

Для встановлення кореляційних залежностей було обрано групу сполук 1-4 (незаміщена та з галоген-радикалами у пара-положенні бензольного ядра); серед усіх ймовірних мішеней було обрано 20 з найвищими ймовірностями прояву. Аналіз залежностей показав, що біологічні властивості корелюють з такими квантово-хімічними характеристиками як енергія вищої зайнятої молекулярної орбіталі та енергія нижньої вакантної молекулярної орбіталі, заряди на атомах нітрогену та кисню (рис. 4.2-4.9, табл. 4.5.) Серед усіх проаналізованих залежностей встановлено високу кореляцію лише для ймовірностей зв'язування з білками Nuclear receptor ROR-beta, Dual specificity protein phosphatase 3, Transcription intermediary factor 1-alpha, Lysosomal Pro-X carboxypeptidase, Casein kinase II alpha/beta, Glycogen synthase kinase-3 beta, Thyroid hormone receptor alpha.

Таблиця 4.5

Результати регресійного та кореляційного аналізу в координатах вірогідності зв'язування з білками – квантово-хімічні дескриптори, що розраховані за програмою Chem3D

Білок - мішень	Рівняння регресії	R ²
Nuclear receptor ROR-beta	$B3 = -0,5233E_{\text{HOMO}} - 3,3968$	0,9686
Dual specificity protein phosphatase 3	$B3 = 0,5464 E_{\text{HOMO}} + 5,2698$	0,9682
Transcription intermediary factor 1-alpha	$B3 = -0,1755 E_{\text{LUMO}} + 0,7131$	0,8777
Transcription intermediary factor 1-alpha	$B3 = 138,99 q(\text{O}) - 2,4755$	0,8685
Lysosomal Pro-X carboxypeptidase	$B3 = 0,1391 E_{\text{LUMO}} + 0,8751$	0,9301
Lysosomal Pro-X carboxypeptidase	$B3 = -8,8312 q(\text{O}) + 1,1372$	0,9335
Lysosomal Pro-X carboxypeptidase	$B3 = 55,61 q(\text{N}) - 0,5614$	0,9986
Casein kinase II alpha/beta	$B3 = 4,5347 q(\text{O}) + 0,5786$	0,9959
Thyroid hormone receptor alpha	$B3 = 0,0565 q(\text{O}) + 0,7955$	0,9744
Thyroid hormone receptor alpha	$B3 = 0,0565 E_{\text{LUMO}} + 0,7955$	0,9744
Thyroid hormone receptor alpha	$B3 = -45,095 q(\text{N}^6) + 1,83$	0,9798
Thyroid hormone receptor alpha	$B3 = 44,207 q(\text{N}^5) + 27,22$	0,9507

Звертає увагу, що для ймовірності зв'язування з білками Lysosomal Pro-X carboxypeptidase та Thyroid hormone receptor alpha виявлено високу кореляцію з декількома показниками: енергією нижньої вакантної молекулярної орбіталі та зарядами на атомах кисню та атомі нітрогену аміногрупи.

З величиною енергії вищої зайнятої молекулярної орбіталі корелюють вірогідності зв'язування 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів з білками мішенями Nuclear receptor ROR-beta та Dual specificity protein phosphatase 3. Для значення заряду на атомі кисню встановлено високу кореляцію з ймовірністю утворювати білок-лігандні комплекси з Transcription intermediary factor 1-alpha, Lysosomal Pro-X carboxypeptidase та Casein kinase II alpha/beta, Thyroid hormone receptor alpha.

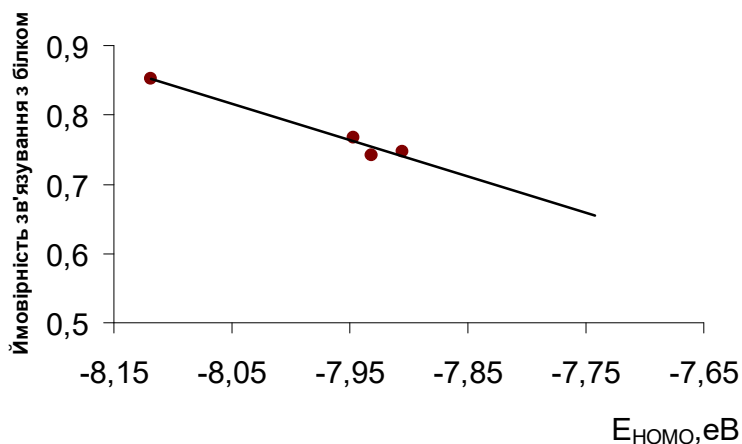


Рис. 4.2. Графік залежності ймовірності зв'язування з Nuclear receptor ROR-beta від енергії вищої зайнятої молекулярної орбіталі.

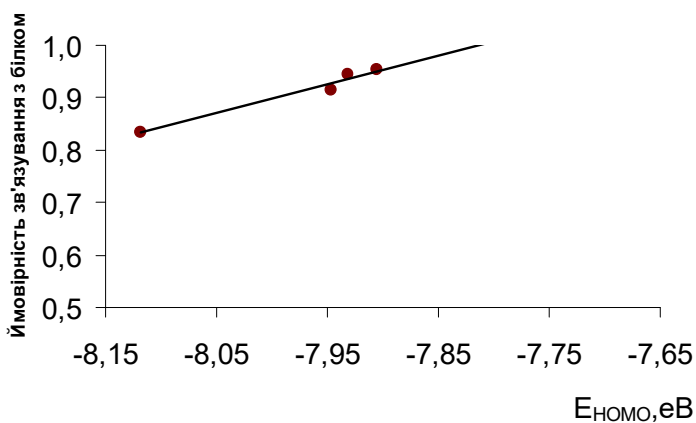


Рис. 4.3. Графік залежності ймовірності зв'язування з Dual specificity protein phosphatase 3 від енергії вищої зайнятої молекулярної орбіталі.

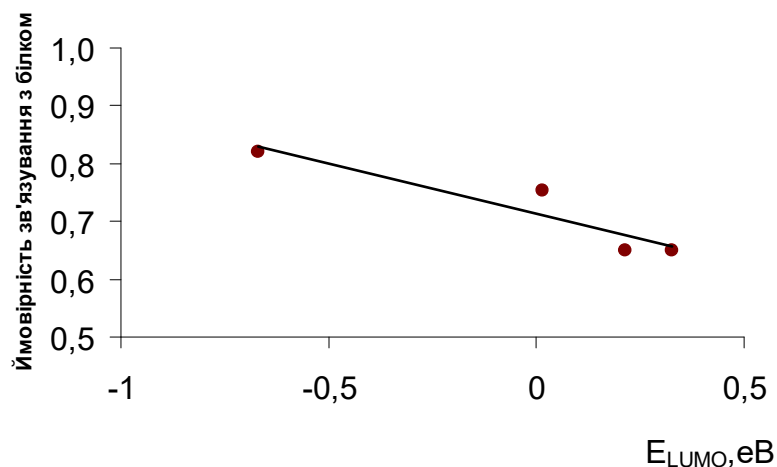


Рис. 4.4. Графік залежності ймовірності зв'язування з Transcription intermediary factor 1-alpha від енергії нижньої вакантної молекулярної орбіталі.

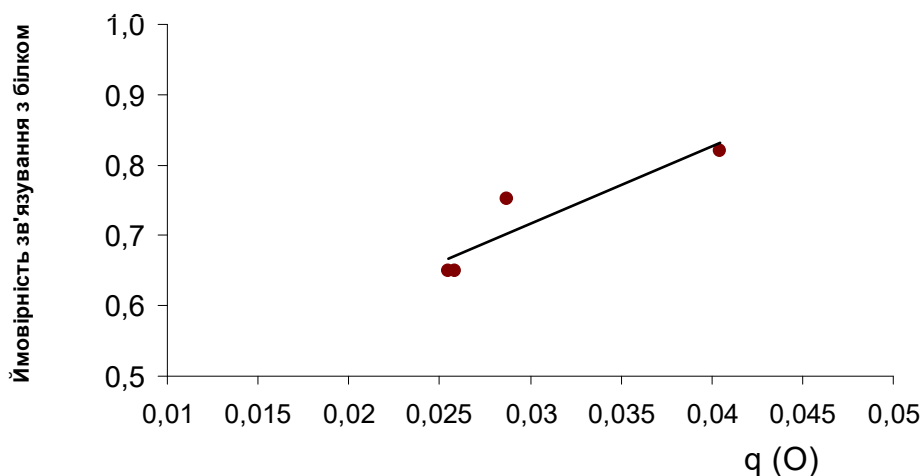


Рис. 4.5. Графік залежності ймовірності зв'язування з Transcription intermediary factor 1-alpha від заряду на атомі кисню.

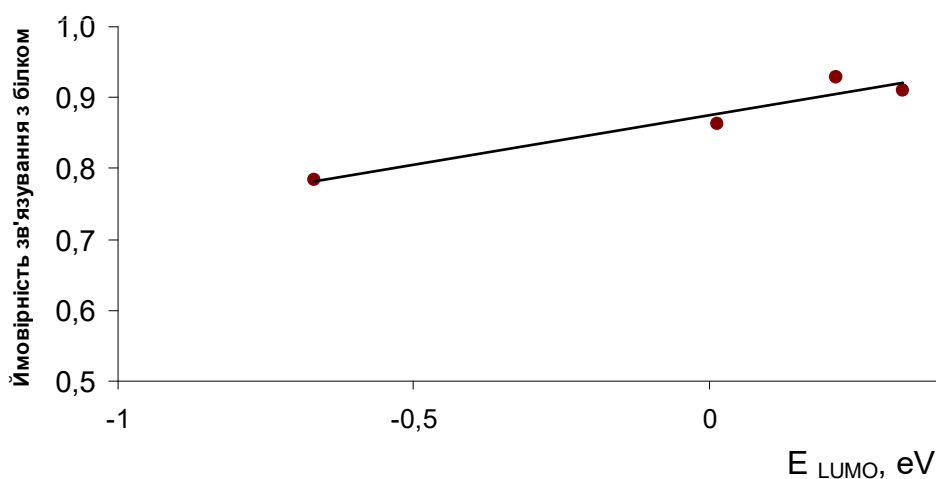


Рис. 4.6. Графік залежності ймовірності зв'язування з Lysosomal Pro-X carboxypeptidase від енергії нижньої вакантної молекулярної орбіталі.

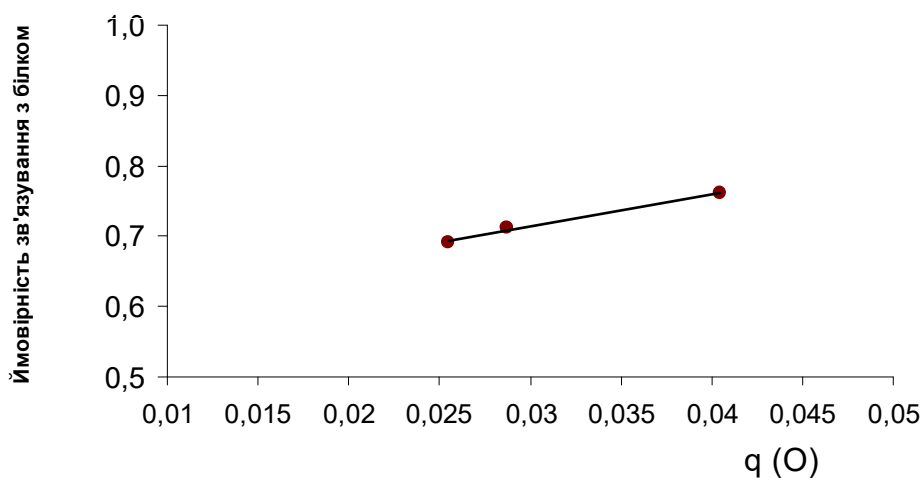


Рис. 4.7. Графік залежності ймовірності зв'язування з Casein kinase II alpha/beta від заряду на атомі кисню.

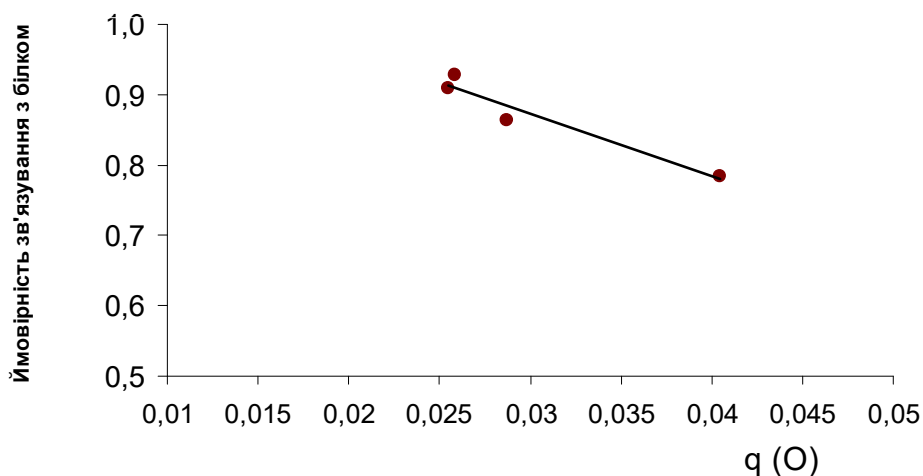


Рис. 4.8. Графік залежності ймовірності зв'язування з Lysosomal Pro-X carboxureptidase від заряду на атомі кисню.

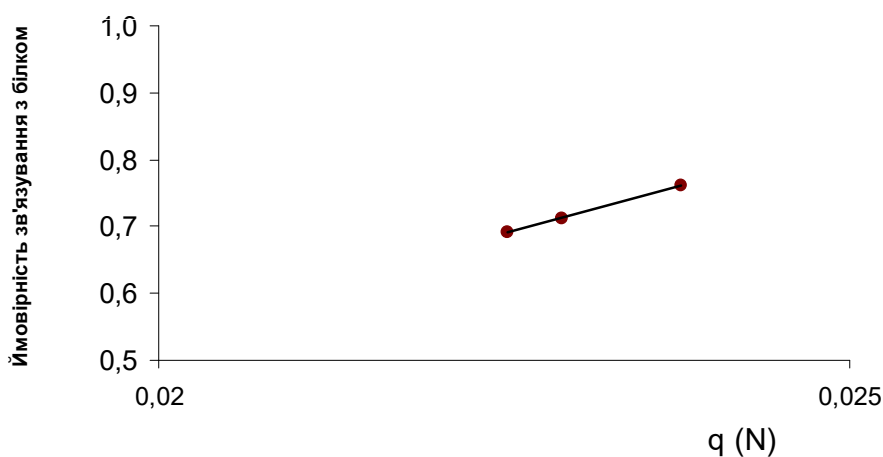


Рис. 4.9. Графік залежності ймовірності зв'язування з Lysosomal Pro-X carboxureptidase від заряду на атомі нітрогену N_6 .

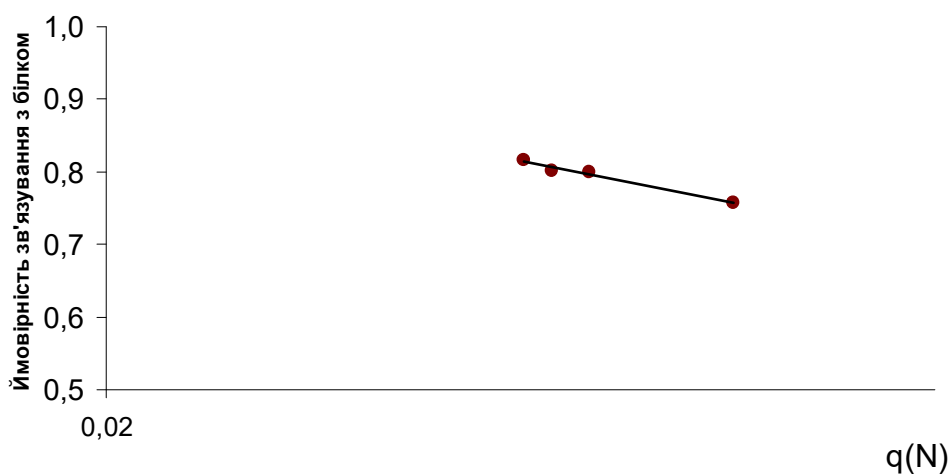


Рис. 4.10. Графік залежності ймовірності зв'язування з Thyroid hormone receptor alpha від заряду на атомі нітрогену N_6 .

Також встановлено ряд кореляційних залежностей між вірогідністю зв'язування з білками та енергетичними показниками молекули, таким як повна енергія, енергія сумарна ізольованих атомів, енергія атомізації, енергія хімічних частинок речовини, енергія електростатичної взаємодії атомних остовів молекули та ентальпія утворення речовини (табл.4.6. рис. 4.11-4.23).

Таблиця 4.6

Результати регресійного та кореляційного аналізу в координатах вірогідність зв'язування з білками – енергетичні параметри молекули розраховані за програмою Hyperchem

Білок - мішень	Рівняння регресії	R ²
Casein kinase II alpha/beta	$B3 = 7E-06(\text{Total energy}) + 1,0503$	0,9944
Glycogen synthase kinase-3 beta	$B3 = -0,0019(\text{Binding Energy}) - 3,4712$	0,9286
Kruppel-like factor 5	$B3 = -0,0008(\text{Binding Energy}) - 0,7948$	0,9422
Cyclooxygenase-1	$B3 = -0,0015(\text{Binding Energy}) - 2,3782$	0,9308
Casein kinase II alpha/beta	$B3 = 7 \cdot 10^{-6} (\text{Isolated Atomic Energy}) + 1,0345$	0,9933
Casein kinase II alpha/beta	$B3 = 2 \cdot 10^{-6} (\text{Electronic Energy}) + 1,169$	0,9958
Lysosomal Pro-X carboxypeptidase	$B3 = 5 \cdot 10^{-6} (\text{Core-Core Interaction Energy}) - 0,1033$	0,9199
Casein kinase II alpha/beta	$B3 = -3 \cdot 10^{-6} (\text{Core-Core Interaction Energy}) + 1,2133$	0,9963
Nuclear factor erythroid 2-related factor 2	$B3 = -0,0007\Delta H + 0,7871$	0,9996
Glycogen synthase kinase-3 beta	$B3 = -0,0019\Delta H + 0,8413$	0,9579
Thyroid hormone receptor alpha	$B3 = -6 \cdot 10^{-6} (\text{Total energy}) + 0,5092$	0,9862
Thyroid hormone receptor alpha	$B3 = 6 \cdot 10^{-6} (\text{Isolated Atomic Energy}) + 0,5228$	0,9850
Thyroid hormone receptor alpha	$B3 = -2 \cdot 10^{-6} (\text{Electronic Energy}) + 0,4215$	0,9839
Thyroid hormone receptor alpha	$B3 = 2 \cdot 10^{-6} (\text{Core-Core Interaction Energy}) + 0,3975$	0,9667

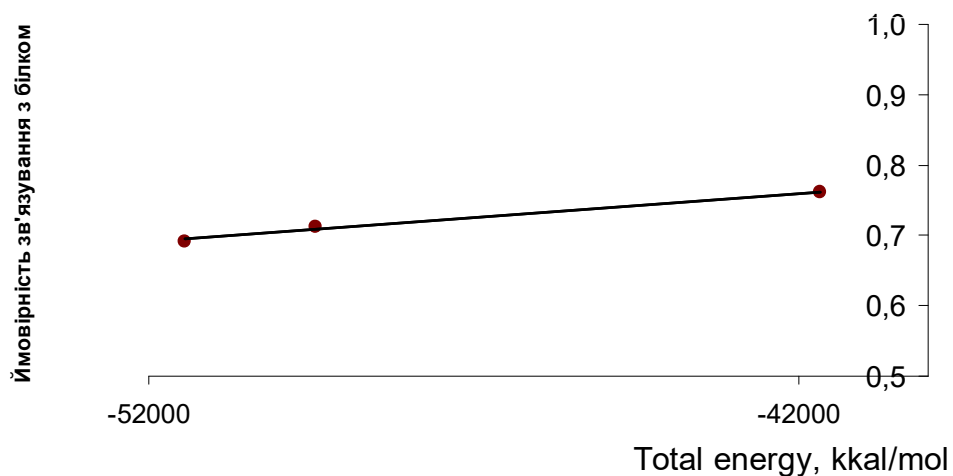


Рис. 4.11. Графік залежності ймовірності зв'язування з Casein kinase II alpha/beta від повної енергії молекули.

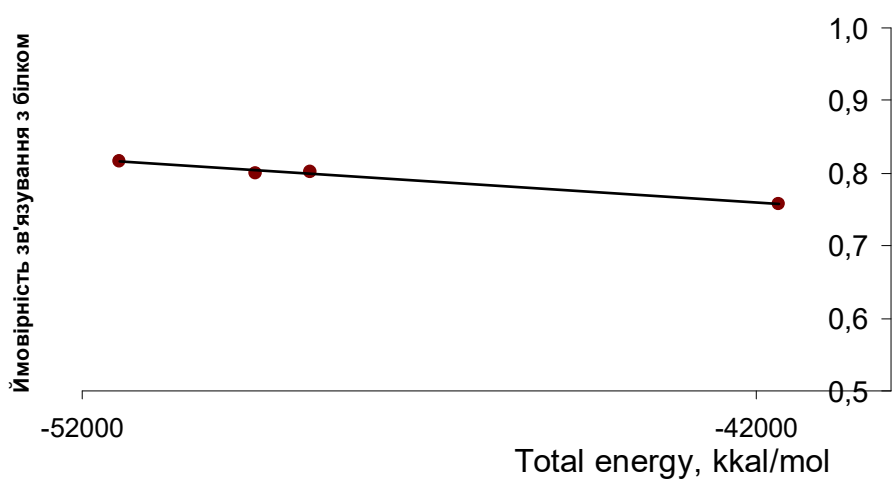


Рис. 4.12. Графік залежності ймовірності зв'язування з Thyroid hormone receptor alpha від повної енергії молекули.

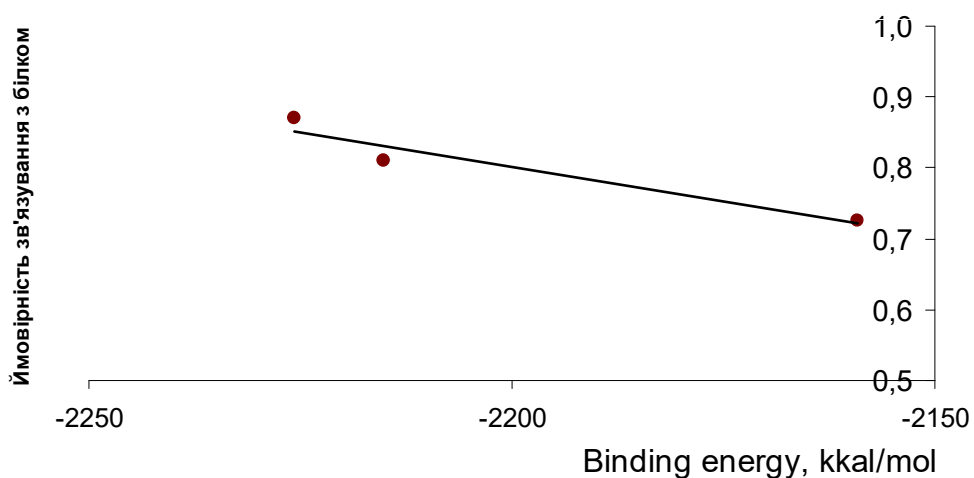


Рис. 4.13. Графік залежності ймовірності зв'язування з Glycogen synthase kinase-3 beta від Binding Energy.

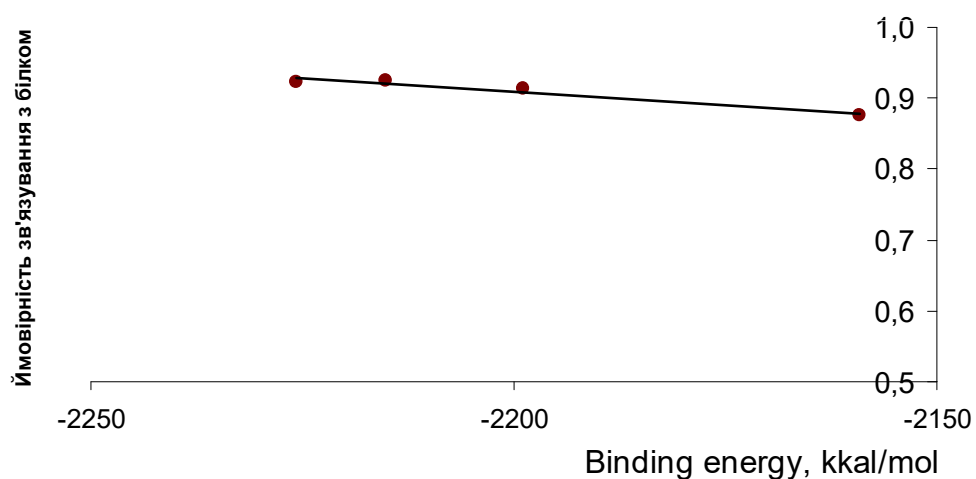


Рис. 4.14. Графік залежності ймовірності зв'язування з Kruppel-like factor 5 від Binding Energy.

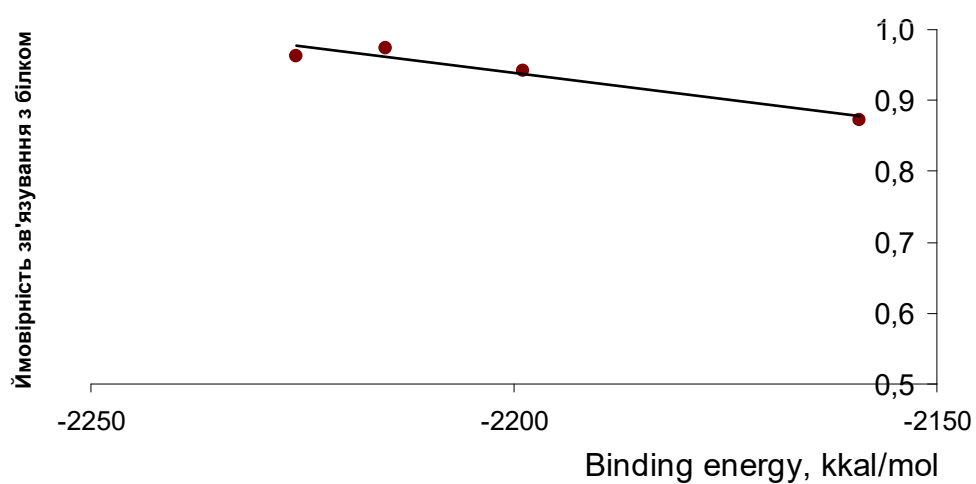


Рис. 4.15. Графік залежності ймовірності зв'язування з Cyclooxygenase-1 від Binding Energy.

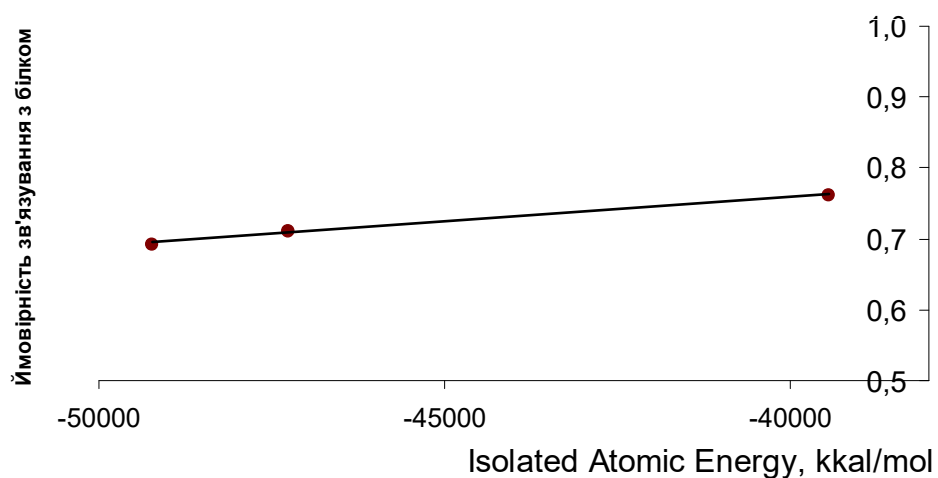


Рис. 4.16. Графік залежності ймовірності зв'язування з Casein kinase II alpha/beta від Isolated Atomic Energy.

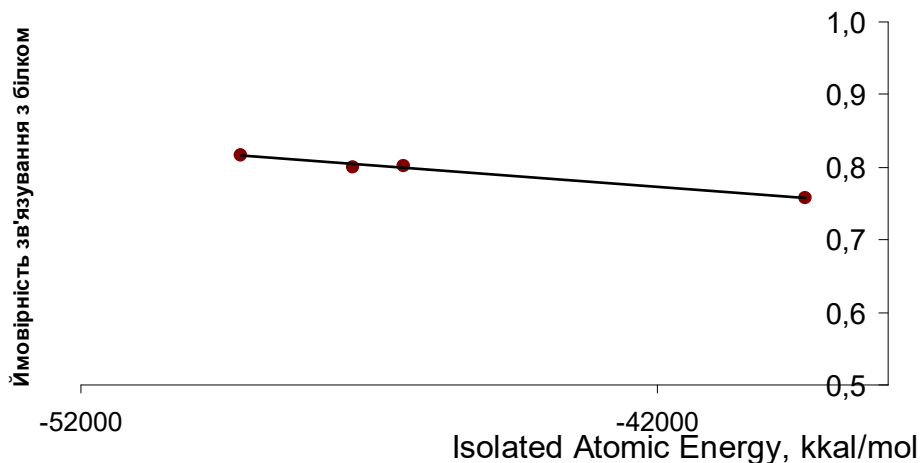


Рис. 4.17. Графік залежності ймовірності зв'язування з Thyroid hormone receptor alpha від Isolated Atomic Energy.

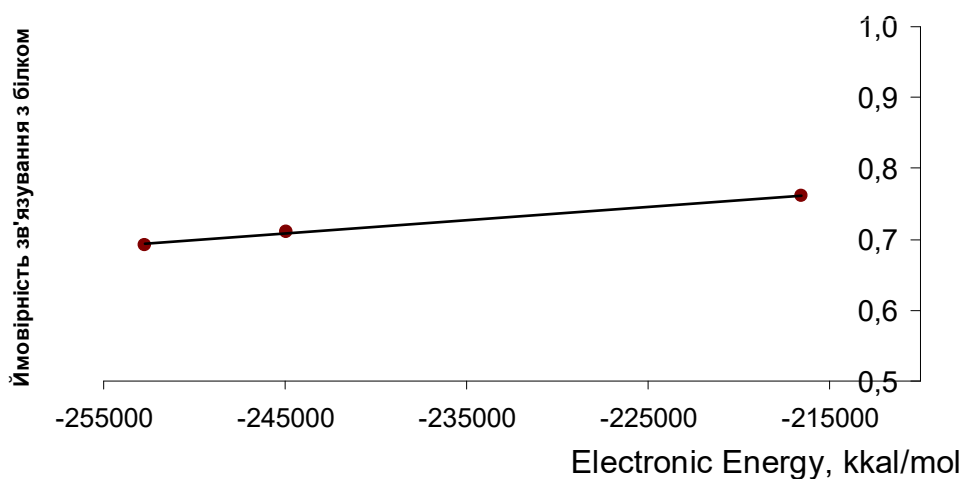


Рис. 4.18. Графік залежності ймовірності зв'язування з Casein kinase II alpha/beta від Electronic Energy.

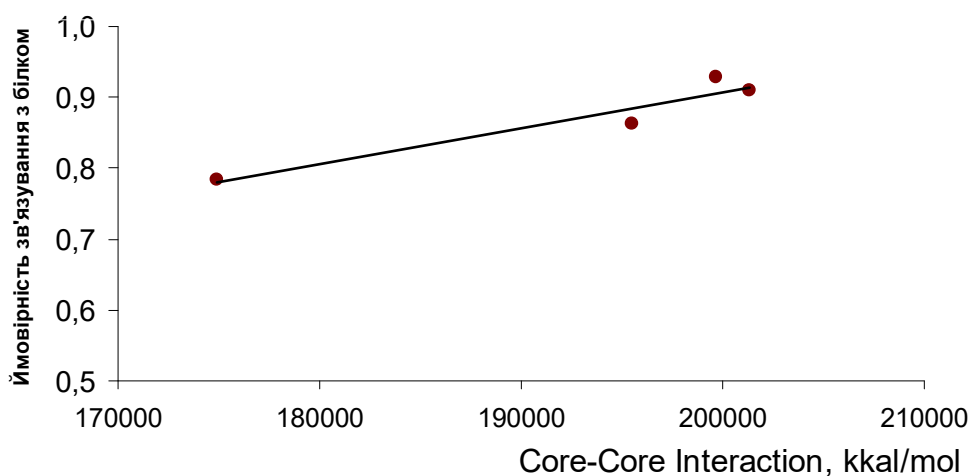


Рис. 4.19. Графік залежності ймовірності зв'язування з Lysosomal Pro-X carboxureptidase від енергії електростатичної взаємодії атомних остовів.

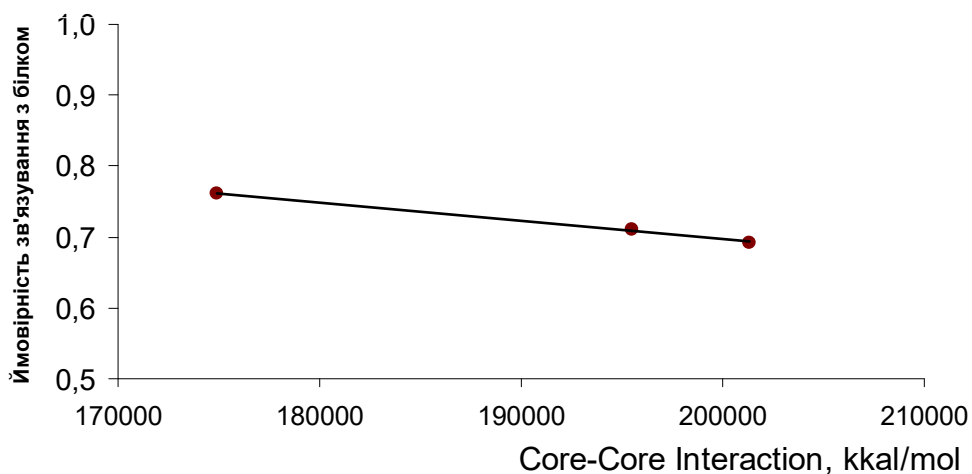


Рис. 4.20. Графік залежності ймовірності зв'язування з Casein kinase II alpha/beta від енергії електростатичної взаємодії атомних остовів.

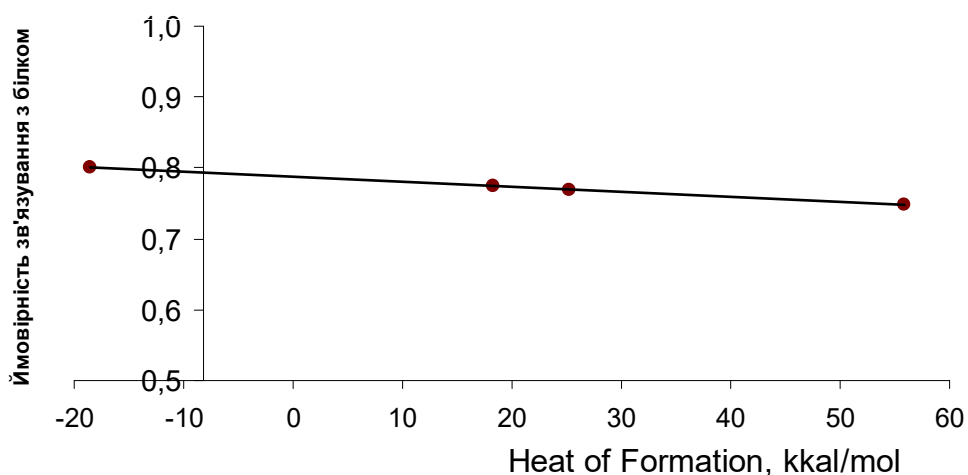


Рис. 4.21. Графік залежності ймовірності зв'язування з Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 від ентальпії утворення.

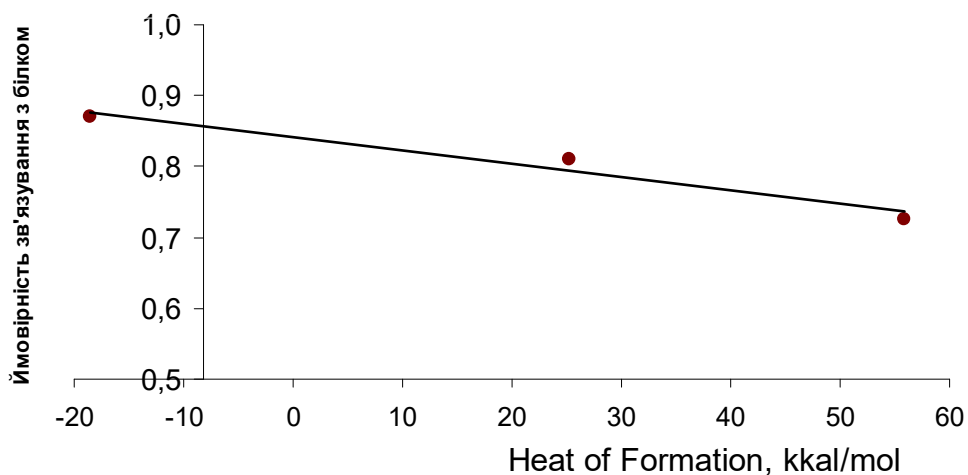


Рис. 4.22. Графік залежності ймовірності зв'язування з Glycogen synthase kinase-3 beta від ентальпії утворення.

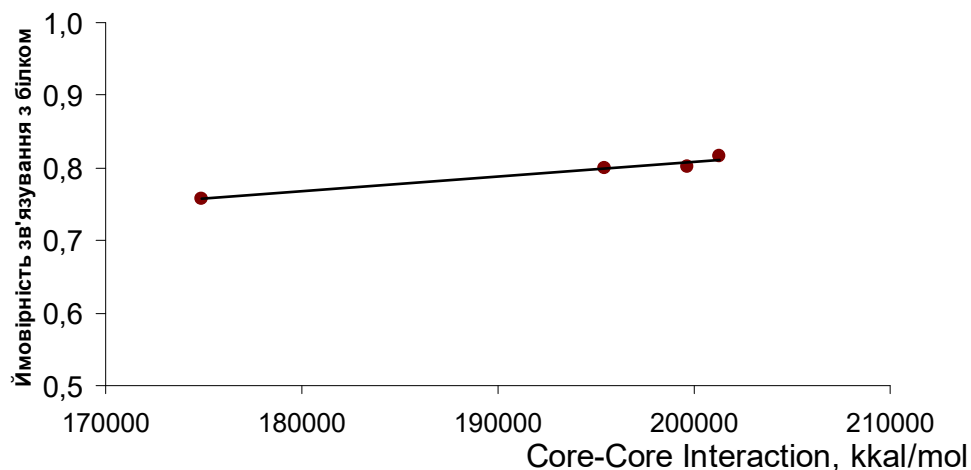


Рис. 4.23. Графік залежності ймовірності зв'язування з Thyroid hormone receptor alpha від енергії електростатичної взаємодії атомних остовів.

Таким чином, для похідних 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолу спрогнозовано широкий спектр ймовірності прояву фармакологічної активності. Для 10 з них знайдено кореляційні залежності від квантово-хімічних дескрипторів, таких як заряди на адсорбційно-реакційних центрах та енергетичні параметри молекул.

ВИСНОВКИ

1. За даними літературних джерел серед похідних 2-аміно-1,3-оксазолу є речовини, що проявляють широкий спектр фармакологічної активності, зокрема антимікробна, протипухлинна, протитуберкульозна, протидіабетична.
2. За результатами розрахунку енергетичних параметрів можна прогнозувати нуклеофільні властивості для сполук 2, 3, 4, 6 та електрофільні – для сполук 1 та 5. Показник «енергетичної щільності» вказує на високу реакційну здатність всіх молекул. Основними адсорбційно-реакційними центрами є атоми нітрогену та кисню оксазольного циклу, а також атоми хлору та фтору сполук 2 та 4.
3. За результатами комп'ютерного прогнозування для похідних 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолу виявлено широкий спектр білків, з якими вірогідно зв'язування у вигляді лігандів. Встановлено найбільшу ймовірність зв'язування з білками Cyclooxygenase-1, Kruppel-like factor 5, Calpain 1 Nuclear receptor ROR-beta, Quinone reductase 2, Adenosine A1 receptor, Dual specificity protein phosphatase 3, Transcription intermediary factor 1-alpha.
4. Встановлено 26 кореляційних залежностей для ймовірних лігандів з найбільшою вірогідністю зв'язування та такими квантово-хімічними дескрипторами як заряди на атомах кисню і нітрогену енергії вищої зайнятої та нижньої вакантної молекулярних орбіталей, повна енергія, енергія сумарна ізольованих атомів, енергія атомізації, енергія хімічних частинок речовини, енергія електростатичної взаємодії атомних остовів молекули та ентальпія утворення речовини.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Study on Synthesis and Different Biological Activities of Oxazole Based Derivatives / P. Shriram, D. Kumar, I. Sudhir, et al. *Unique Res. J. Chem.* 2013. Vol. 1. P. 16–29.
2. Swellmeen L. 1,3-Oxazole derivatives: a review of biological activities as antipathogenic. *Der Pharma Chemica.* 2016. Vol. 8(13). P. 269–286.
3. Review on chemistry and therapeutic activity of the derivatives of furan and oxazole: the oxygen containing heterocycles / E.M. Rymbai, A. Chakraborty, R. Choudhury, et al. *Der Pharma Chemica.* 2019. Vol.11(1). P. 20–41.
4. Joshi S., Bisht A.S., Juyal D. Systematic scientific study of 1, 3-oxazole derivatives as a useful lead for pharmaceuticals: a review. *Pharm Innov.* 2017. Vol. 6 (1, Part B). P. 109-117.
5. Belaidi S., Mellaoui M. Electronic structure and physical-chemistry property relationship for oxazole derivatives by AB initio and DFT methods. *Org. Chem. Int.* 2011. Vol.12. P. 1–7.
6. Hartner F.W. Oxazoles. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II.* 1996. P. 261–318. URL: <https://doi.org/10.1016/b978-008096518-5.00062-9>
7. Peng X.M., Cai G.X., Zhou C.H. Recent Developments inazole compounds as antibacterial and antifungal agents. *Curr. Top. Med. Chem.* 2013. Vol.13. P. 1963–2010.
8. Ferrocenylethenyl-substituted 1,3,4-oxadiazolyl-1,2,4-oxadiazoles: Synthesis, characterization and DNA-binding assays / J.C.P. Mayer, A.C. Sauer, B.A. Iglesias, T.V. Acunha, et al. *J. Organomet. Chem.* 2017. Vol. 841. P. 1–11.
9. Sysak A., Obmińska-Mrukowicz B. Isoxazole ring as a useful scaffold in a search for new therapeutic agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 137. P. 292–309.
10. Demmer C.S., Bunch L., Benzoxazoles and oxazolopyridines in medicinal chemistry studies. *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 97. P. 778–785.
11. Simplified captopril analogues as NDM-1 inhibitors / N. Li, Y. Xu, Q. Xia, C. Bai, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett. N.* 2014. Vol. 24. P. 386–389.

12. Prakash T.B., Reddy G.D., Padmaja A., Padmavathi V. Synthesis and antimicrobial activity of amine linked bis- and tris-heterocycles. *Eur. J. Med. Chem.* 2014. Vol. 82. P. 347–354.
13. Patil P.C., Tan J., Demuth D.R., Luzzio F.A. 1,2,3-Triazole-based inhibitors of *Porphyromonas gingivalis* adherence to oral streptococci and biofilm formation. *Bioorg. Med. Chem.* 2016. Vol. 24. P. 5410–5417.
14. Pedras M.S.C., Abdoli A. Metabolism of the phytoalexins camalexins, their bioisosteres and analogues in the plant pathogenic fungus *Alternaria brassicicola*. *Bioorg. Med. Chem.* 2013. Vol. 21. P. 4541–4549.
15. Structure-activity relationship of new anti-tuberculosis agents derived from oxazoline and oxazole benzyl esters / G.C. Moraski, M. Chang, A. Villegas-Estrada, S.G. Franzblau, et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45(5) P. 1703–1716.
16. An expeditious synthesis and anticancer activity of novel 4-(3'-indolyl)oxazole / D. Kumar, N.M. Kumar, S. Sundaree, et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45, №3. P. 1244–1249.
17. Design, synthesis and antimicrobial activity of chiral 2-(substituted-hydroxyl)-3-(benzo[d]oxazol-5-yl)propanoic acid derivatives / W. Zhang, W. Liu, X. Jiang, F. Jiang, et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2011. Vol. 46(9). P. 3639–3650.
18. Tomi I.H.R., Tomma J.H., Al-Daraji A.H.R., Al-Dujaili A.H. Synthesis, characterization and comparative study the microbial activity of some heterocyclic compounds containing oxazole and benzothiazole moieties. *J. Saudi Chem. Soc.* 2015. Vol. 19. P. 392–398.
19. Derivatives of imidazotriazine and pyrrolotriazine C-nucleosides as potential new anti-HCV agents / A.G. Draffan, B. Frey, B.H. Fraser, B. Pool, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014. Vol. 24. P. 4984–4988.
20. Inhibitors of HIV-1 attachment. Part 10. The discovery and structure-activity relationships of 4-azaindole cores / T. Wang, Z. Yang, Z. Zhang, Y.F. Gong, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. Vol. 23. P. 213–217.
21. Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) attachment. 12. Structure-activity relationships associated with 4-fluoro-6-

azaindole derivatives leading to the identification of 1-(4-benzoylpiperazin-1-yl)-2-(4-fluoro-7-[1,2,3]triazol-1-yl-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)ethane-1,2-dione (BMS-585248) / A. Regueiro-Ren, Q.M. Xue, J.J. Swidorski, Y.F. Gong, et al. *J. Med. Chem.* 2013. Vol. 56. P. 1656–1669.

22. Structure-activity relationships of 2-aminothiazoles effective against *Mycobacterium tuberculosis* / A. Meissner, H.I. Boshoff, M. Vasana, B.P. Duckworth, et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2013. Vol. 21. P. 6385–6397.

23. Optimization of novel nipecotic bis(amide) inhibitors of the Rho/MKL1/SRF transcriptional pathway as potential anti-metastasis agents / J.L. Bell, A.J. Haak, S.M. Wade, P.D. Kirchhoff, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. Vol. 23. P. 3826–3832.

24. Gold-catalyzed oxazoles synthesis and their relevant antiproliferative activities / C. Wu, Z.W. Liang, Y.Y. Xu, W.M. He, et al. *Chin. Chem. Lett.* 2013. Vol. 24. P. 1064–1066.

25. Fuwa H., Noguchi T., Kawakami M., Sasaki M. Synthesis and biological evaluation of (+)-neopeltolide analogues: Importance of the oxazole-containing side chain. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014. Vol. 24. P. 2415–2419.

26. Ribosome-mediated incorporation of dipeptides and dipeptide analogues into proteins in vitro / R. Maini, L.M. Dedkova, R. Paul, M.M. Madathil, et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2015. Vol. 137. P. 11206–11209.

27. Synthesis and unusual ring transformation of 1-acyl-3-(ferrocenylmethylidene)-piperazine-2,5-diones / A. Wieczorek, D. Plažuk, J. Zakrzewski, A. Makal, et al. *J. Organomet. Chem.* 2013. Vol. 745-746. P. 373–378.

28. Solution structure of an intramolecular (3 + 1) human telomeric G-quadruplex bound to a telomestatin derivative / W.J. Chung, B. Heddi, M. Tera, K. Iida, et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2013. Vol. 135. P. 13495–13501.

29. Discovery of pyridyl sulfonamide 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD1) inhibitors for the treatment of metabolic disorders / D.S. Yoon,

S.C. Wu, R. Seethala, R. Golla, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014. Vol. 24. P. 5045–5049.

30. 3-(Oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)anilides as a novel class of potent inhibitors for the kinetoplastid *Trypanosoma brucei*, the causative agent for human African trypanosomiasis / L. Ferrins, R. Rahmani, M.L. Sykes, A.J. Jones, et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2013. Vol. 66. P. 450–465.

31. Lead optimization of a pyridine-carboxamide series as DGAT-1 inhibitors / P.C. Ting, J.F. Lee, N. Zorn, H.M. Kim, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. Vol. 23. P. 985–988.

32. Identification of 2-aminooxazole amides as acyl-CoA: Diacylglycerol acyltransferase 1 (DGAT1) inhibitors through scaffold hopping strategy / H.M. Kim, M.D. Smith, J.H. Kim, M.A. Caplen, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. Vol. 23. P. 6410–6414.

33. Zhang H.-Z., Zhao Z.-L., Zhou C.-H. Recent advance in oxazolebased medicinal chemistry // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 49. P. 1245-1249.

34. Oprea T.I. Property distribution of drug-related chemical databases. *J. Comput. Aided Mol. Des.* 2000. Vol. 14. P. 251–264.

35. Lipinski C.A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *J. Pharmacology. Toxicol. Methods.* 2000. Vol. 44. P. 235–249.

36. Ghose G., Viswanadhan V., Wendoloski J. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *J. Comb. Chem.* 1999. Vol. 1(1). P. 55-68.

37. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates / Veber D., Johnson S., Cheng H., Smith B., et al. *J. Med. Chem.* 2002. Vol. 45 №12. P. 2615-2623.

38. Muegge I., Heald S.L., Brittelli D. Simple selection criteria for drug-like chemical matter. *J. Med Chem.* 2001. Vol. 44(12). P. 1841-6.

39. Rutkowska E., Pajak K., Józwiak K. Lipophilicity--methods of determination and its role in medicinal chemistry. *Acta Pol. Pharm.* 2013. Vol. 70(1). P. 3-18.
40. Benet L., Hosey C., Ursu O., Oprea TI. BDDCS, the Rule of 5 and drugability. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2016. Vol. 101. P. 89-98.
41. Review on the use of molecular docking as the first line tool in drug discovery and development / R.N. Sahoo, S. Pattanaik, G. Pattnaik, S. Mallick, et al. *Indian J. Pharm. Sci.* 2022. Vol. 84(5). P. 1334–1337.
42. Meng X. Y., Zhang H. X., Mezei M., Cui M. Molecular docking: A powerful approach for structure-based drug discovery. *Curr. Comput. Aided Drug Des.* 2011. Vol. 7. P. 146–157.
43. Smyth M.S., Martin J. H. X-ray crystallography. *Mol. Pathol.* 2000. Vol. 53. P. 8–14.
44. Sugiki T., Kobayashi N., Fujiwara T. Modern technologies of solution nuclear magnetic resonance spectroscopy for three-dimensional structure determination of proteins open avenues for life scientists. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2017. Vol. 15. P. 328–339.
45. Jain A.N. Virtual screening in lead discovery and optimization. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 2004. Vol. 7(4). P. 396–403.
46. Kitchen D.B., Decornez H., Furr J.R., Bajorath J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: Methods and applications. *Natl. Rev. Drug Discov.* 2004. Vol. 3(11). P. 935–949.
47. Das D. R., Kumar D., Kumar P., Dash B. P. Molecular docking and its application in search of antisickling agent from *Carica papaya*. *J. Appl. Biol. Biotechnol.* 2020. Vol. 8(01). P. 105–116.
48. Molecular design, spectroscopic, DFT, pharmacological, and molecular docking studies of novel ruthenium(III)–Schiff base complex: An inhibitor of progression in HepG2 cells / A.F.H. Noureldeen, W.A. Safa, S.A Shouman, M.M. Magdy et al. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022. Vol. 19. P. 13624.

49. Третяк І.Ю., Макей О.П. Синтез 2-аміно-4-арил-1,3-оксазолів. Modern problems of science, education and society. Proceedings of the 3rd International scientific and practical conference. SPC “Sci-conf.com.ua”. Kyiv, Ukraine. 2023. P. 363-365.
50. Туровська О.М. Туровський М.А. Практикум з квантової хімії. Навчально-методичний посібник Донецьк : ДонНУ, 2007. 131 с.
51. Molinspiration Cheminformatics free web services, <https://www.molinspiration.com>, Slovensky Grob, Slovakia.
52. Prasanna S, Doerksen R.J. Topological polar surface area: a useful descriptor in 2D-QSAR. *Curr Med Chem.* 2009. Vol. 16(1). P. 21-41. doi: 10.2174/092986709787002817.
53. Blood–Brain Barrier Permeability Study of Potential Neuroprotective Compounds Recovered From Plants and Agri-Food by-Products / J.D. Sánchez-Martínez, A. Valdés, R. Gallego, Z.J. Suárez-Montenegro et al. *Front. Nutr.* 2022. Vol. 9. P. 1-18. doi: 10.3389/fnut.2022.924596
54. Common and distinct interactions of chemical inhibitors with cytochrome P450 CYP1A2, CYP2A6 and CYP2B6 enzymes. / H. Raunio, R.O. Juvonen, A. Poso, M. Lahtela-Kakkonen, et al. *Drug Metab Lett.* 2016. Vol. 10. P. 56–64.
55. <https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/drugScore.html>
56. SuperPred: update on drug classification and target prediction / J. Nickel, B.O. Gohlke, J. Erehman, P. Banerjee, et al. *Nucleic Acids Res.* 2014. Vol. 42(Web Server issue). P. W26-31. doi: 10.1093/nar/gku477.
57. Jun-ichi Aihara. Reduced HOMO-LUMO Gap as an Index of Kinetic Stability for Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *The Journal of Physical Chemistry A.* Vol 103, Is. 37. P. 7487-7495.
58. Ball D., J. Key. *Introductory Chemistry – 1st Canadian Edition.* Victoria, B.C.: BCcampus. 2014. Retrieved from <https://opentextbc.ca/introductorychemistry/>.
59. Vibrational assignment of the spectral data and thermodynamic properties of 2-chloro-4- fluorobenzophenone using DFT quantum chemical

calculations / K. Chaitanya, C. Santhamma, B.M. Heron, C.D. Gabbutt, et al. *Vibrational Spectroscopy*. 2011. Vol. 57. P. 35–41.

60. Politzer P., Lane P., Murray J.S. Electrostatic Potentials, Intralattice Attractive Forces and Crystal Densities of Nitrogen-Rich C,H,N,O Salts. *Crystals* 2016, 6, 7. <https://doi.org/10.3390/cryst6010007>

61. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2001. Vol. 46. P. 3-26.

62. Golovenko N.Ya. Some aspects of biochemistry, chemistry, molecular biology and genetics of cytochrome. *Modern Problems of Toxicology*. 2001. Vol. 3. P. 22-41

63. Drug–Drug Interaction Studies: Regulatory Guidance and An Industry Perspective / T. Prueksaritanont, X. Chu, C. Gibson, D.Cui, et al. *The AAPS Journal*. 2013. Vol. 15(3). P. 629-646.