

**Губарь Светлана Николаевна**, кандидат фармацевтичних наук, завідувачка лабораторією, Государственная научно-исследовательская лаборатория по контролю качества лекарственных средств, Национальный фармацевтический университет, ул. Пушкинская, 53, г. Харьков, Украина, 61002  
E-mail: labcq@ukr.net

**Нетёсова Кристина Юрьевна**, кандидат фармацевтичних наук, асистент, кафедра токсикологічної хімії, Национальный фармацевтический университет, ул. Пушкинская, 53, г. Харьков, Украина, 61002  
E-mail: kulikovskaja.k@gmail.com

УДК 615.012.1.076:547.789.1

DOI: 10.15587/2313-8416.2016.61078

## ВИКОРИСТАННЯ ПІДХОДІВ *IN SILICO* ДЛЯ РАЦІОНАЛЬНОГО ДИЗАЙНУ ПОТЕНЦІЙНИХ АНТИКОНВУЛЬСАНТІВ З ГРУПИ 5-ЗАМІЩЕНИХ 2-(R-АМІНО)-1,3,4-ТІАДІАЗОЛІВ

© Л. О. Перехода, І. В. Драпак, І. В. Сич, Т. О. Цапко

Сучасні підходи до раціонального дизайну лікарських засобів, зокрема і проти судомних засобів, обов'язково включають використання комп'ютерних методів аналізу кореляційних зв'язків, зокрема проведення (Q)SAR-аналізу. Тому нами було використано серію перспективних протисудомних 5-заміщених 2-(R-аміно)-1,3,4-тіадіазолів для виявлення основних дескрипторів, що мають вплив на активність та одержані QSAR-моделі, що можуть бути використані в цілеспрямованому пошуку потенційних антиконвульсантів.

**Мета.** Метою даної роботи було виявлення кореляцій та формування на їх основі рекомендації щодо раціонального дизайну протисудомних агентів в ряду 5-заміщених похідних 2-(R-аміно)-1,3,4-тіадіазолу.

**Методи.** Для розрахунку молекулярних дескрипторів і побудови QSAR-моделей були використані програмні пакети: Hyper-Chem 7.5 і BuildQSAR.

**Результати.** Для виявлення інформативних молекулярних дескрипторів, що найбільш адекватно відображають особливості молекул, що відповідають за прояв антиконвульсивної активності, було проведено регресійний аналіз із використанням якості залежних змінних експериментально визначених параметрів тяжкості судом, тривалості судомного нападу, латентного періоду та відсотку тварин, що вижили та незалежних змінних – розрахованих 3D дескрипторів молекул сполук. Для цього здійснено розрахунок математичних багатопараметричних QSAR-моделей. Виявлено, що протисудомна активність досліджуваних сполук залежить від значення енергій граничних молекулярних орбіталей та коефіцієнту розподілу вода-октанол  $\log P$ , причому тяжкість судом зменшується та латентний період подовжується при збільшенні величин ліпофільності та об'єму молекули. Збільшення поляризуєності негативно впливає на протисудомну активність синтезованих сполук. Тривалість судомного нападу та час виживання тварин скорочуються при зменшенні величини  $E_{\text{HOMO}}$ , тобто при збільшенні величин від'ємних значень енергій нижчої вакантної молекулярної орбіталі, що відповідає посиленню електроноакцепторних властивостей сполук.

**Висновки.** На основі проведеного QSAR-аналізу отримано ряд статистично вірогідних QSAR-моделей, що призначені для доекспериментального прогнозування ефективних антиконвульсантів із заданим набором властивостей серед похідних 1,3,4-тіадіазолу. Для даної групи сполук за допомогою регресійного аналізу виявлені найбільш значимі дескриптори в залежності «структура – активність», а саме ліпофільність, енергія нижчої вакантної молекулярної орбіталі та об'єм молекули

**Ключові слова:** кількісний взаємозв'язок «структура-активність», молекулярні дескриптори, похідні 1,3,4-тіадіазолу, протисудомна активність

*Modern approaches to rational design of remedies, particularly, anticonvulsants as well, must include the use of computer analysis methods of correlations, in particular, (Q)SAR-analysis. Therefore, a series of promising anticonvulsants among 5-substituted 2-(R-amino)-1,3,4-thiadiazoles to detect the main descriptors, influencing activity, and obtained QSAR-models, which can be used in the targeted search of promising anticonvulsants, have been used by us.*

**Aim.** The aim of the given manuscript was to detect correlations and to form on their basis recommendations concerning the rational design of anticonvulsant agents among 5-substituted 2-(r-amino)-1,3,4-thiadiazoles.

**Methods.** Hyper-Chem 7.5 and BuildQSAR Software were used to calculate molecular descriptors and QSAR-models construction.

**Results.** The regression analysis with the use of experimentally determined parameters of the severity of seizures, duration of seizures, latency period and the percentage of animals survived as dependent variables, and calculated 3D descriptors of compounds' molecules as independent variables has been carried out for

detection of the informative molecular descriptors, showing most adequately the features of molecules, responsible for the manifestation of the anticonvulsant activity. The calculation of the mathematical multiparameter QSAR-models has been carried out for this purpose. It has been shown, that anticonvulsant activity of the analyzed substances depends on the energy values of limit molecular orbitals and octanol-water partition coefficient  $\log P$ , and besides, the severity of seizures decreases and latency period increases with both lipophilicity values and molecule's volume increasing. The increase of polarizability has negative impact on the anticonvulsant activity of the synthesized compounds. The duration of seizures and animal survival time are reduced with decreasing of EHOMO value, i.e. with increasing of quantities of negative energy values of the lower vacant molecular orbital, which corresponds to strengthening of electron properties of compounds.

**Conclusion.** A statistically significant number of QSAR-models intended for the pre-experimental prediction of the effective anticonvulsants with prescribed set of properties of 1,3,4-thiadiazole derivatives. The most important descriptors in "structure - activity" dependence, i.e. lipophilicity, energy values of the lower vacant molecular orbital and molecular volume, have been determined by regression analysis for the given group of substances

**Keywords:** "structure – activity" quantitative dependence, molecular descriptors, 1,3,4-thiadiazole derivatives, anticonvulsant activity

### 1. Вступ

В даний час все більшого значення набувають комп'ютерні методи, які дозволяють значно раціоналізувати пошук нових БАР. Найбільш розповсюджені методи – це розрахунок взаємозв'язків між певним видом фармакологічної активності і параметрами структури молекул – якісний (SAR) або кількісний (QSAR) [1]; на даний момент вони широко використовуються для дизайну та розробки сучасних протисудомних препаратів.

**2. Постановка проблеми у загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок із важливими науковими чи практичними питаннями.**

Літературні дані про залежність протисудомної дії різних хімічних класів сполук від їх структури на даний момент мають в основному якісний характер. Тому визначення кількісних взаємозв'язків важливо для теорії і практики розробки нових протисудомних засобів.

**3. Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор**

Протягом останніх років нами проводиться робота по пошуку ефективних антиконвульсантів серед сполук класу п'ятичленних азогетероциклів – похідних 1,2,3-триазолів, 1,2,4-триазолів, 1,3,4-оксадіазолів та 1,3,4-тіадіазолів [2–6]. Наступним кроком таких досліджень стало одержання 5-заміщених 2-(R-аміно)-1,3,4-тіадіазолів да вивчення їх протисудомної активності [7, 8]. Для оптимізації подальших досліджень даного класу речовин з метою створення ефективних та безпечних лікарських засобів нами вважалося доцільним здійснити комп'ютерний аналіз залежності їх протисудомної дії від структурних особливостей молекул.

**4. Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, якій присвячена стаття**

(Q)SAR аналіз є важливим інструментом ідентифікації фармакофорних фрагментів в БАР та дозволяє оптимізувати пошук нових ефективних ліків. На сьогоднішній день системний кореляційний аналіз в ряду 5-заміщених 2-(R-аміно)-1,3,4-тіадіазолів не

проводився, проте є необхідним кроком на шляху виявлення «сполук-лідерів» для пошуку «ідеального» протисудомного препарату серед даних сполук.

### 5. Формулювання цілей (завдання) статті.

Метою даного дослідження є виявлення кореляцій та формування на їх основі рекомендацій щодо раціонального дизайну протисудомних агентів в ряду 5-заміщених похідних 2-(R-аміно)-1,3,4-тіадіазолу.

**6. Виклад основного матеріалу дослідження (методів та об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів.**

Для дослідження було вибрано 14 сполук (табл. 1), що належать до 5-заміщених похідних 2-(R-аміно)-1,3,4-тіадіазолу з встановленим рівнем протисудомної активності і були синтезовані на кафедрі медичної хімії НФаУ [7, 8].

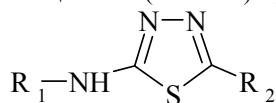
З метою виявлення інформативних молекулярних дескрипторів, що найбільш адекватно відображають особливості молекул, що відповідають за прояв антиконвульсивної активності, був проведений регресійний аналіз із використанням в якості залежних змінних експериментально визначених параметрів тяжкості судом, тривалості судомного нападу, латентного періоду та відсотку тварин, що вижили (табл. 2) та незалежних змінних, а саме розрахованих 3D дескрипторів молекул сполук, що досліджувалися [9]. Для розрахунку 3D дескрипторів геометрію молекул було оптимізовано з побудовою молекул найбільш стабільної конформації з використанням програмного пакету Hyper-Chem 7.5 [10]. Як параметри, що характеризують структуру молекул сполук, були вибрані енергетичні характеристики (загальна енергія оптимізованих структур молекул (E) та її складові – енергія зв'язків (EЗ), енергія гідратації (EG), енергія ізольованих атомів (EIA), електронна енергія (EE), енергія між'ядерних взаємодій (EMВ), а також величини енергій граничних орбіталей енергії вищої зайнятої  $E_{\text{ВЗМО}}$  та нижньої вільної орбіталей  $E_{\text{НВМО}}$  та теплота утворення ( $\Delta H_{\text{утв}}$ ) (табл. 3). Обчислено також фізико-хімічні дескриптори: характеристики поляризації молекул – дипольний момент молекул ( $\mu$ ) та коефіцієнт розподілу октанол-вода ( $\log P$ ) (табл. 3). Проведений теоретичний розрахунок зна-

чень ліпофільності для всіх досліджуваних сполук показав, що величини log P мають значення менше 5, що відповідає вимогам відомого «Правила п'яти»

Ліпінські [11]. Величини протисудомної активності (ПА) досліджуваних сполук в дозі 50 мг/кг наведено в табл. 2.

Таблиця 1

Структури 5-заміщених 2-(R-аміно)-1,3,4-тіадіазолів



Сполука	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
1	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>
2	H	CH <sub>3</sub>
3	COCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
4	COCHBrCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
5		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
6		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
7		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
8		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
9	COCH <sub>2</sub> Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
10	COCH <sub>2</sub> Cl	CH <sub>3</sub>
11	COCH <sub>2</sub> Cl	SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
12	COCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	
13		
14		SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

Таблиця 2

Протисудомна активність досліджуваних сполук

Сполука	Латентний період, хв.	Тяжкість судом, бали	Тривалість судомного нападу, хв.	Час виживання тварин, що загинули, хв	Летальність, %
1	6,43±1,13	4,28±0,44	10,23±1,51	20,56±2,61	60,0
2	4,92±1,40	4,75±0,25	7,80±1,15*	18,72±1,25	80,0
3	3,55±0,65	4,56±0,24	10,40±1,35	12,50±2,15	80,0
4	6,12±1,54	3,50±0,52	8,45±1,26	15,12±2,52	60,0
5	4,42±1,23	4,30±0,42	8,48±1,46	14,23±2,35	60,0
6	4,25±1,36	4,42±0,25	10,43±2,16	15,28±2,24	80,0
7	3,14±0,54	4,74±0,32	12,43±2,25	16,12±2,34	100,0
8	3,35±0,64	4,85±0,45	8,25±2,28	12,46±2,18	100,0
9	5,36±1,43	4,54±0,43	10,28±2,55	17,13±2,42	80,0
10	5,16±1,46	4,15±0,46	12,16±2,43	19,20±2,34	60,0
11	4,27±1,21	4,59±0,24	14,16±2,12	19,27±2,35	100,0
12	4,50±1,12	3,68±0,28	9,52±1,52	14,15±2,30	60,0
13	5,26±1,15	4,05±0,30	9,15±1,54	13,50±3,22	60,0
14	10,26±1,45	2,38±0,28	7,14±1,27	22,56±3,22	20,0

Таблиця 3

Двох- та трьохпараметричні QSAR-моделі « $PIA\% = a + b \cdot X_1 + c \cdot X_2 + d \cdot X_3$ »

Модель	Характеристика судом	<i>a</i>	<i>b</i>	$X_1$	<i>c</i>	$X_2$	<i>d</i>	$X_3$	$r^2$	<i>s</i>	<i>F</i>	$Q^2$	$S_{PRESS}$
1	Тяжкість судом	4,78	0,02	IAE	0,26	D	–	–	0,763	0,46	7,64	0,225	0,62
2	Тяжкість судом	7,49	0,30	P	–0,02	V	–	–	0,795	0,43	9,46	0,187	0,64
3	Латентний період	2,07	–0,86	P	0,04	V	–	–	0,706	1,37	5,46	0,200	2,12
4	Тяжкість судом	5,23	0,06	IAE	–0,57	logP	–	–	0,873	0,36	10,67	0,539	0,51
5	Латентний період	4,68	–0,07	IAE	1,41	logP	0,52	P	0,847	1,08	8,49	0,241	1,80
6	Латентний період	1,77	0,02	CCI	1,57	P	0,05	V	0,877	0,98	11,13	0,386	1,59
7	Час виживання тварин	41,65	–0,032	TE	0,04	EE	3,03	$E_{НОМО}$	0,777	2,26	5,07	0,115	3,79
8	Час виживання тварин	42,48	3,42	$E_{НОМО}$	–1,76	P	0,072	V	0,860	1,84	9,45	0,393	2,79
9	Тяжкість судом	5,23	0,06	TE	–0,58	logP	0,05814	$R_{ef}$	0,871	0,36	10,51	0,527	0,51
10	Тяжкість судом	7,30	0,00	EE	0,16	R	–0,018	V	0,868	0,37	10,23	0,400	0,58

Обчислені за допомогою Hyper-Chem 7.5 електронні та електростатичні молекулярні дескриптори включають величини рефрактивності ( $R_{ef}$ ) та поляризованості (*P*) молекул. На основі обчислених величин молекулярних дескрипторів і величин біологічної активності досліджуваних сполук нами були виявлені кореляції «структура-протисудомна активність». Для цього здійснювали розрахунок математичних багатопараметричних QSAR-моделей за допомогою програми BUILD QSAR [12]. Побудову QSAR-моделей проводили за методикою GA-MLR (Genetic Algorithm of Multiple Linear Regression) [13].

Загалом якість отриманих QSAR моделей оцінювали за наступними статистичними параметрами: розмір навчальної вибірки (*N*), коефіцієнт кореляції (*R*), стандартне відхилення (*S*), критерій Фішера (*F*), статистична значимість (*p*). Прогнозуючу здатність моделей визначали методом крос-валідації (LOO) за величинами коефіцієнта крос-валідації (за методом вилучення однієї сполуки з вибірки та оцінки коефіцієнту кореляції) ( $Q^2$ ) та суми квадратів похибки прогнозування ( $S_{PRESS}$ ).

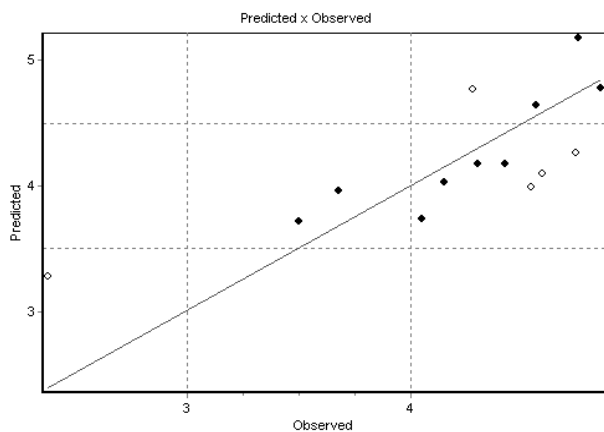
В результаті проведених досліджень отримано статистично вірогідні QSAR-моделі залежностей, що зв'язують антиконвульсивну дію похідних 5-замі-

щених похідних 2-(*R*-аміно)-1,3,4-гіадіазолу із структурними характеристиками вказаних сполук, вираженими за допомогою квантово-хімічних і молекулярних дескрипторів. Залежність протисудомної дії від величини цих параметрів описується рівняннями (табл. 4).

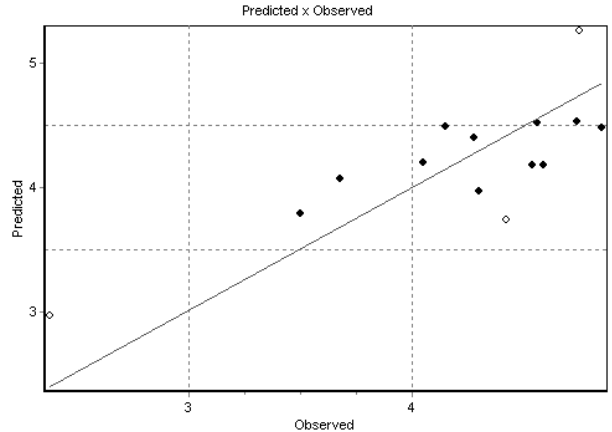
На рис. 1, *a*, *б* наведено графічне порівняння величин прогнозованої та експериментальної активності для найбільш перспективних двопараметричних QSAR-моделей 1 та 2.

При аналізі двопараметричних QSAR-моделей в ряду похідних 5-заміщених похідних 2-(*R*-аміно)-1,3,4-гіадіазолу найбільші величини коефіцієнтів кореляції (0,706–0,795) та найкращі статистичні показники (критерій Фішера, рівень значимості) спостерігаються між тяжкістю судом та такими квантово-хімічними дескрипторами, як енергія ізолюваних атомів (*EIA*), дипольний момент (*D*), поляризуємість (*P*) та об'єм молекули (*V*).

При використанні трьохпараметричних залежностей, які базуються на величинах енергії ізолюваних атомів (*EIA*), рефрактивності (*R*), енергії між'ядерних взаємодій (*EMB*), поляризуємісті (*P*) і об'ємі молекули (*V*), величина коефіцієнта кореляції лежить в межах 0,777–0,877.



*a*



*б*

Рис. 1. Графічне порівняння величин прогнозованої та експериментальної активності: *a* – QSAR-моделі 1; *б* – QSAR-моделі 2

Таблиця 3

Розраховані дескриптори

Сполука	Загальна енергія молекули	Енергія зв'язків	Енергія іонізованих атомів	Електронна енергія	Енергія між'ядерних взаємодій	Енергія утворення	E <sub>ВЗМО</sub>	E <sub>НВМО</sub>
1	-45352	-1642	-43710	-210553	165200	18,57	-9,49	-1,101
2	-102363	-4422	-97940	-871217	768853	0,08	-8,03	-1,8
3	-48800	-1922	-46878	-241919	193118	13,69	-9,79	-1,21
4	-37752	-1777	-35974	-179095	141343	16,74	-10,76	-1,44
5	-126453	-4283	-122169	-925315	798862	-172,7	-8,908	-2,77
6	-56547	-2472	-54075	-311915	255367	11,86	-9,68	-1,18
7	-64004	-2836	-61167	-383362	319357	56,13	-9,75	-1,27
8	-64004	-2836	-61167	-383362	319357	56,13	-9,75	-1,27
9	-53090	-1981	-51108	-266921	213831	21,37	-8,85	-1,22
10	-85601	-3822	-81778	-646009	560408	84,48	-8,807	-0,584
11	-59627	-3119	-56507	-399622	339995	73,3	-7,92	-0,82
12	-93254	-3151	-90102	-557182	463928	8,086	-9,17	-1,23
13	-35802	-1961	-33841	-183037	147234	42,8	-9,34	-0,89
14	-25455	-1118	-24337	-104002	78547	60,39	-8,89	-0,73
Сполука	Дипольний момент	logP	Рефрактивність	Поляризуємість	Aprox	Grid	Об'єм молекули	Енергія гідратації
1	1,2	1,27	44	17,41	349	353	527	0
2	6,06	4,43	121,75	45,85	486	628	1103	-11,71
3	1,337	1,9	48,66	19,24	380	384	582	0
4	2,845	2,06	41	15,96	331	337	497	-6,29
5	7,481	1,17	116	42,25	484	609	1025	0
6	0,994	2,97	60,66	23,61	446	440	691	0
7	3,438	2,51	75,75	27,77	426	477	760	0
8	3,438	2,51	75,75	27	426	477	760	0
9	2,173	2,58	56,85	22,24	422	419	640	0
10	7,705	2,76	95	35	162	516	867	0
11	3,329	2,61	72,5	26,97	1409	436	709	18,67
12	2,683	3,71	81,62	29,7	1140	524	861	0
13	3,15	2,27	43,67	17,23	338	356	529	-13,11
14	3,832	0,85	29,84	11,72	236	264	368	-15,24

Найкращі чотирьохпараметричні QSAR-моделі описуються наступними рівняннями регресії:

**QSAR-модель 11**

Летальність % = +0,00075(±0,00048) IAE +8,41708(±6,02501) D -0,02590 (±0,03500) AA +2,20664 (±1,40794) EH +105,16398(±27,013382) (n=014; r=0,850; s=13,810; F=5,840; Q2=0,033; S<sub>PRESS</sub>=25,749

**QSAR-модель 12**

Тривалість судомного нападу = +0,00007 (±0,00006) TE +1,20870(±1,65047) E<sub>НОМО</sub> - 2,58005 (±2,88995) E<sub>ЛУМО</sub> +0,12389(±0,12911) EH +22,80134 (±16,063978) (n=014; r=0,725; s=1,624; F=2,493; Q2=0,627; S<sub>PRESS</sub>=3,006)

На рис. 2, а, б наведено графічне порівняння величин прогнозованої та експериментальної активності для найбільш перспективних трипараметричної **QSAR-моделі 6** та чотирьохпараметричної **QSAR-моделі 13**.

Протисудомна активність досліджуваних сполук залежить від значення енергій граничних молекулярних орбіталей та коефіцієнту розподілу вода-октанол logP, причому тяжкість судом зменшується та латентний період подовжується при збільшенні величин ліпофільності та об'єму молекули. І навпаки, збільшення поляризуємість негативно впливає на протисудомну активність синтезованих сполук. Тривалість судомного нападу та час виживання тварин скорочуються при зменшенні величини E<sub>НВМО</sub>, тобто при збільшенні величин від'ємних значень енергій

нижчої вакантної молекулярної орбіталі, що відповідає посиленню електроноакцепторних властивостей сполук.

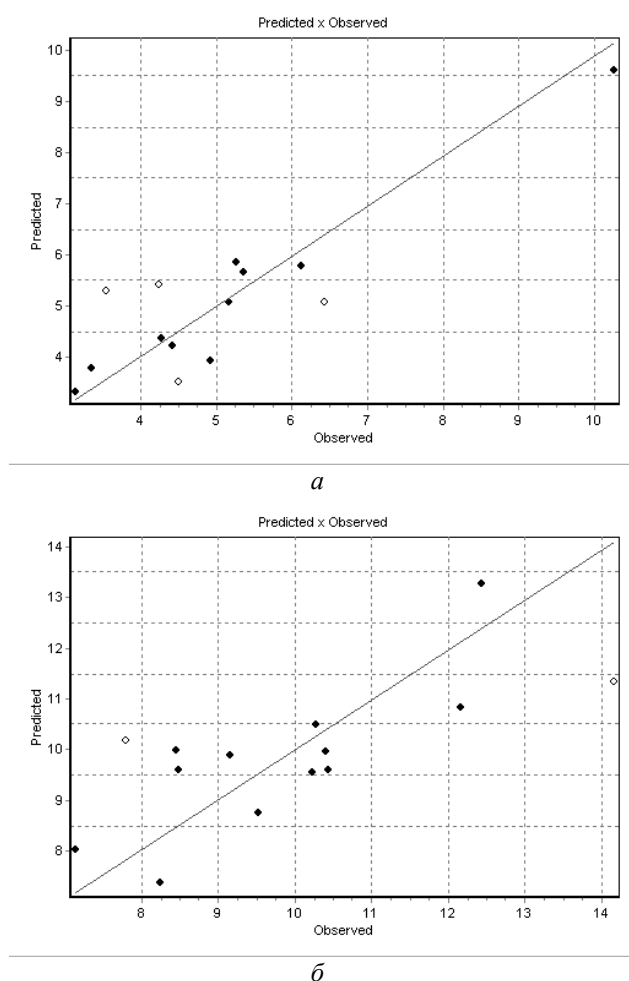


Рис. 2. Графічне порівняння величин прогнозованої та експериментальної активності: а – QSAR-моделі 6; б – QSAR-моделі 13

**7. Висновки**

На основі QSAR-аналізу отримано ряд статистично вірогідних QSAR-моделей, що призначені для доекспериментального прогнозування ефективних антиконвульсантів із заданим набором властивостей в ряду похідних 1,3,4-тіадіазолу.

Для похідних 1,3,4-тіадіазолу за допомогою регресійного аналізу виявлені дескриптори, що проявили найбільш вагомий вклад у залежності «структура – активність». Ними є ліпофільність, енергія нижчої вакантної молекулярної орбіталі та об’єм молекули.

**Література**

1. Tetko, I. V. Virtual computational chemistry laboratory – design and description [Text] / I. V. Tetko, J. Gasteiger, R. Todeschini, A. Mauri, D. Livingstone, P. Ertl et al // Journal of Computer-Aided Molecular Design. – 2005. – Vol. 19, Issue 6. – P. 453–463. doi: 10.1007/s10822-005-8694-y  
 2. Перехода, Л. О. Протисудомна активність диметиллових естерів 1-арил-1,2,3-тріазол(1H)-4,5-дикарбонових кислот та її залежність від молекулярної будови [Текст] /

Л. О. Перехода, В. А. Георгіянц, Т. Л. Рибальченко, С. В. Плис // Клінічна фармація. – 2009. – Т. 13, Вип. 3. – С. 67–70.

3. Перехода, Л. О. Фармакологічні властивості триазолопіримідину та кількісні співвідношення «структура–протисудомна активність» [Текст] / Л. О. Перехода, Г. І. Северіна, В. А. Георгіянц, В. В. Гриненко // Медична хімія. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 79–83.

4. Перехода, Л. О. Визначення кореляції «структура–протисудомна активність» в ряду похідних 1-арил-4-R-5 метил(аміно)-1,2,3-тріазолу(1H) [Текст] / Л. О. Перехода, В. А. Георгіянц // Клиническая информатика и телемедицина. – 2011. – № 8. – С. 93–97.

5. Перехода, Л. О. QSAR-аналіз похідних 1,2,3-тріазолу(1H), що проявляють протисудомну активність [Текст] / Л. О. Перехода // Вісник фармації. – 2012. – № 1 (69). – С. 54–56.

6. Перехода, Л. О. Количественное исследование взаимосвязи «структура – противосудорожная активность» в рядах производных 1,2,3-триазола(1H), 1,2,4-триазола(4H), 1,3,4-оксадиазола(1H) и 1,3,4-тиадіазола(1H) [Текст] / Л. О. Перехода // Хим.-фармац. журнал. – 2013. – Т. 47, № 11. – С. 42–44.

7. Sych, I. V. Synthesis of 5-substituted 1,3,4-thiadiazol-2-yl-sulfanylacetic acid derivatives [Text] / I. V. Sych, L. A. Perekhoda, T. O. Tsapko // Scripta Scientifica Pharmaceutica. – 2015. – Vol. 2, Issue 2. – P. 53–59. doi: 10.14748/ssp.v2i2.1404

8. Сич, І. В. Синтез, фізико-хімічні властивості та прогноз біологічної активності нових похідних 2-R1-N-(5-R)-1,3,4-тіадіазол-2-іл- бензолсульфонамідів [Текст] / І. В. Сич, Л. О. Перехода, З. Г. Єр’оміна // Анналі Мечниковського інституту. – 2015. – № 4. – С. 75–81. – Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/ami\\_2015\\_4\\_12](http://nbuv.gov.ua/UJRN/ami_2015_4_12)

9. Molecular Descriptors for Chemoinformatic [Text] / R. Todeschini, V. Consonni (Eds.). – 2<sup>nd</sup> ed. – Weinheim: Wiley-VCH, 2009. – 1257 p. doi: 10.1002/9783527628766

10. HyperCube, Inc.: Hyperchem software [Electronic resource]. – Available at: <http://www.hyper.com>

11. Lipinski, C. A. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings [Text] / C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney // Advanced Drug Delivery Reviews. – 1997. – Vol. 23, Issue 1-3. – P. 3–25. doi: 10.1016/s0169-409x(96)00423-1

12. De Olivera, D. B. BuildQSAR: A new computer program for QSAR analysis [Text] / D. B. De Olivera, A. C. Gaudio // Quantitative Structure-Activity Relationships. – 2000. – Vol. 19, Issue 6. – P. 599–601. doi: 10.1002/1521-3838(200012)19:6<599::aid-qsar599>3.0.co;2-b

13. Habibi-Yangjeh, A. Prediction of basicity constants of various pyridines in aqueous solution using a principal component-genetic algorithm-artificial neural network [Text] / A. Habibi-Yangjeh, E. Pourbasheer, M. Danandeh-Jenagharad // Monatshefte für Chemie – Chemical Monthly. – 2008. – Vol. 139, Issue 12. – P. 1423–1431. doi: 10.1007/s00706-008-0951-z

**References**

1. Tetko, I. V., Gasteiger, J., Todeschini, R., Mauri, A., Livingstone, D., Ertl, P. et al (2005). Virtual Computational Chemistry Laboratory – Design and Description. Journal of Computer-Aided Molecular Design, 19 (6), 453–463. doi: 10.1007/s10822-005-8694-y  
 2. Perekhoda, L. O., Georgiyants, V. A., Ribalchenko, T. L., Plys, S. V. (2009). Protysudomna aktyvnist dimetylovykh esteriv 1-aryl-1,2,3-triazol(1H)-4,5-dykarboonovykh kyslot ta yii zalezhnist vid molekuliarnoi budovy [Anticonvulsant activity of methyl esters of 1-aryl-1,2,3-triazoles (1H) -4,5-dicarboxylic acid and its dependence on molecular structure]. Clin. pharm., 13 (3), 67–70.

3. Perekhoda, L. O., Severina, H. I., Georgiyants, V. A., Hrynenko V. V. (2011). Farmakologichni vlastyvoli triazolopirimidynu ta kil'kisni spivvidnoshennya «struktura–protysudomna aktyvnist'» [Pharmacological properties of derivatives triazolopirimidines and quantitative ratio «structure-anticonvulsant activity»]. Med. chem., 13 (2), 79–83.
4. Perekhoda, L. O., Georgiyants, V. A. (2011). Vyznachennia koreliatsii «struktura–protysudomna aktyvnist'» v riadu pokhidnykh 1-aryl-4-R-5-metyl(amino)-1,2,3-triazolu(1H) [Definition of correlation «structure–anticonvulsant activity» of the derivatives of 1-aryl-4-R-5-methyl(amino)-1,2,3-triazol (1H)]. Clin. Inform. Telemed., 8, 93–97.
5. Perekhoda, L. O. (2012). QSAR-analiz pokhidnykh 1,2,3-triazolu(1H), shcho proiavlaiut protysudomnu aktyvnist [QSAR-analysis of 1,2,3-triazol(1H) derivatives revealing the anticonvulsant activity]. News of pharmacy, 1 (69), 54–56.
6. Perekhoda, L. O. (2013). Kolychestvennoe yssledovanye vzaymosv'azy «struktura – protyvosudorozhnaia aktyvnost» v riadakh proyzvodnykh 1,2,3-tryazola(1H), 1,2,4-tryazola(4H), 1,3,4-oksadyazola(1H) i 1,3,4-tyadyazola(1H) [Quantitative study of «structure – anticonvulsant activity» relationship in series of 1,2,3-triazole (1H), 1,2,4-triazole (4H), 1,3,4-oxadiazole (1H) and 1,3,4 thiadiazol (1H)]. Pharm. Chem. J., 47 (11), 42–44.
7. Sych, I. V., Perekhoda, L. A., Tsapko, T. O. (2015). Synthesis of 5-substituted 1,3,4-thiadiazol-2-yl-sulfanylacetic acid derivatives. Scripta Scientifica Pharmaceutica, 2 (2), 53–59. doi: 10.14748/ssp.v2i2.1404
8. Sych, I. V., Perekhoda, L. A., Erjomina, Z. G. (2015). Syntez, fizyko-khimichni vlastyvoli ta prohnoz biolohichnoi aktyvnosti novykh pokhidnykh 2-R1-N-(5-R)-1,3,4-tiadiazol-2-il-benzolsul'fonamidiv [Synthesis, physicochemical properties and prediction of biological activity of new derivatives of 2-R1-N-(5-R)-1,3,4-thiadiazol-2-yl-benzensulfonic acid amides]. Annals of Mechnikov institute, 4, 75-81. Available at: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/ami\\_2015\\_4\\_12](http://nbuv.gov.ua/UJRN/ami_2015_4_12)
9. Todeschini, R., Consonni, V. (Eds.) (2009). Molecular Descriptors for Chemoinformatic. Weinheim: Wiley-VCH, 1257. doi: 10.1002/9783527628766
10. HyperCube, Inc.: Hyperchem software. Available at: <http://www.hyper.com>
11. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., Feeney, P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Advanced Drug Delivery Reviews, 23 (1-3), 3–25. doi: 10.1016/s0169-409x(96)00423-1
12. De Olivera, D. B., Gaudio, A. C. (2000). BuildQSAR: A new computer program for QSAR analysis. Quantitative Structure-Activity Relationships, 19 (6), 599–601. doi: 10.1002/1521-3838(200012)19:6<599::aid-qsar599>3.0.co;2-b
13. Habibi-Yangjeh, A., Poursbasheer, E., Danandeh-Jenagharad, M. (2008). Prediction of basicity constants of various pyridines in aqueous solution using a principal component-genetic algorithm-artificial neural network. Monatshefte für Chemie – Chemical Monthly, 139 (12), 1423–1431. doi: 10.1007/s00706-008-0951-z

*Дата надходження рукопису 15.01.2016*

**Перехода Ліна Олексіївна**, доктор фармацевтичних наук, професор, кафедра медичної хімії, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002  
E-mail: [linaperekhoda@ukr.net](mailto:linaperekhoda@ukr.net)

**Драпак Ірина Володимирівна**, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра загальної, біонеорганічної, фізикоїдної хімії, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010

**Сич Ігор Володимирович**, аспірант, кафедра медичної хімії, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002

**Цапко Тетяна Олександрівна**, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра медичної хімії, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002