

АВТОРСКА СПРАВКА

на научните трудове на гл. ас. Стефан Ванев Харков, д.ф., представени за участие в конкурс за заемане на академична длъжност „Доцент“ в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.5. Здравни грижи, научна специалност „Фармацевтична химия“, обявен в Държавен вестник, бр. 45 от 17.06.22г.

Цялостната продукция е в съответствие с областта на висше образование, професионалното направление и научната специалност по обявения конкурс. Публикациите са в български и чуждестранни научни списания: реферирани научни издания, сборници със сигнатура, с научен редактор и издателство и е съобразена с националната и университетската образователно-нормативна база за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности.

Научните трудове на гл. ас. Стефан Харков, д.ф. за участие в конкурса включват 25 /двадесет и пет/ публикации (Приложение 5):

- Научни публикации в издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация (SCOPUS) – 16
- Научни публикации в нереферирани списания с научно рецензиране – 9

Според научните ми приноси могат да се обособят три основни направления:

- 1) **Фундаментален аспект** – обобщаване на данните за синтез и биологична активност на различни хетероциклични системи, преглеждайки съвременните познания по отношение на перспективите и предизвикателствата за употреба на тиазолохиназолини и други представители на хетероцикличните съединения. Анализ на съвременните постижения във фармакологичния скрининг на различни групи хетероциклични съединения.
- 2) **Приложен аспект** – синтез на нови хетероциклични съединения с потенциална фармакологична активност, използвайки методи на органичен синтез, *in silico* методи, молекулярен докинг и QSAR-моделиране. Приложени са разнообразни скринингови методи за определяне на биологична активност. Приносният характер е основан на синтез на нови съединения с потенциална фармакологична активност.
- 3) **Приноси с потвърдителен характер** – Приносите ми са в областта на „Фармакогнозия“. Морфологично, анатомично и фитохимично съм изследвал представители от род *Geum*, а именно *Geum urbanum* и *Geum rivale*, както и *Punica granatum*.

Синтез на нови съединения включващи тиазолидинови, пиразолинови и изатинови фрагменти. Изследване на тяхната висока активност и малка токсичност като потенциални лекарствени средства. Синтезираните нови съединения се изследват за противотуморна, противовирусна и антиоксидантна активност „in vitro“, както и подробно изследване на тяхната токсичност „in vivo“. Провеждане на *in silico* изследване и COMPARE анализ на групите на потенциално противотуморни и противовирусни агенти, на чиято основа да се изградят хипотези за механизъмът на действие и формулиране на предложения за насочен синтез на нови лекарствени молекули.

1. Antioxidant properties of some novel derivatives thiazolo [4, 5-b] pyridine, 2019, PHARMACIA, 2019/66(4), P. 171-180, ISSN 2603-557X, T Chaban, V Ogurtsov, S. Harkov, A Mahlovanyy, N Sukhodolska, I Chaban, V Matiychuk

Abstract: The synthesis and determination of the antioxidant activity of some novel (5,7-dimethyl-2-oxo-thiazolo[4,5-b]pyridine-3-yl)-acetic acid hydrazide derivatives are described in this article. The transformation of the base heterocycle was carried out via the reactions of acylation, [2+3]cyclocondensation, Knoevenagel condensation and alkylation for the purpose to obtain substances with a satisfactory pharmacological profile. Antioxidant activity of the synthesized compounds was evaluated in vitro by means of the scavenging method effect on 2,2 diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) radicals.

Абстракт: Синтезът и определянето на антиоксидантната активност на някои нови (5,7-диметил-2-оксо-тиазоло [4,5-б] пиридин-3-ил) -оцетна киселина хидразидни производни са описани в тази статия. Трансформацията на основния хетероцикъл се извършва чрез реакциите на ацилиране, [2 + 3] циклокондензация, кондензация на Knoevenagel и алкилиране с цел да се получат вещества със задоволителен фармакологичен профил. Антиоксидантната активност на синтезираните съединения беше оценена *in vitro* с помощта на ефекта на метода на почистване върху радикали 2,2 дифенил-1-пикрилхидразил (DPPH).

2. Synthesis of some new 4-iminothiazolidine-2-ones as possible antioxidants agents, 2019, PHARMACIA, 2019/66(1), P.27-32, ISSN 2603-557X, T Chaban, V Ogurtsov, I Chaban, S. Harkov, I Myrko, M Lelyukh

Abstract: Novel N3 substituted derivatives of 4-iminothiazolidine-2-one were synthesised under the reactions of [2+3]cyclocondensation, thionation and aminolysis. The functionalisation of 3-phenyl-4-imino-thiazolidine-2-one was carried out in its C5 position under condensation Knoevenagel and nitrosation reactions. The antioxidant activity of the synthesised compounds was evaluated in vitro by the method of their scavenging effect on 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) radicals. When compared with existing antioxidants, some of our compounds were found to be more potent.

Абстракт: Нови N3 заместени производни на 4-иминотиазолидин-2-он са синтезирани в реакциите на [2 + 3] циклокондензация, тиониране и аминолиза. Функционализирането на 3-фенил-4-имино-тиазолидин-2-он се извършва в неговата позиция C5 при кондензационни реакции Knoevenagel и нитрозиране. Антиоксидантната активност на синтезираните съединения е оценена *in vitro* по метода на ефекта им на почистване върху радикали 2,2-дифенил-1-пикрилхидразил (DPPH). В сравнение със съществуващите антиоксиданти, беше установено, че някои от нашите съединения са по-активни.

3. Synthetic approaches, chemical modification and biological activity of non-condensed 1, 3, 4-thiadiazole derivatives: a review, 2018 PHARMACIA, 2018/65(4), P. 72-88, ISSN 2603-557X, M Lelyukh, S Adamchuk, I Chaban, S. Harkov, I Demchuk, L Shelepeten, T Chaban

Abstract: The chemical features of 1,3,4-thiadiazoles were described in a numerous reviews focusing on the main approaches to the synthesis and modification. Simultaneously, thiadiazole scaffold was identified as the main structural component of approved drugs and biological agents with antimicrobial, antiviral, antitubercular, anti-inflammatory, anticonvulsant and analgetic activity. The significant

biological activity of thiadiazole derivatives promotes the scientists to further investigation of this heterocycle as a building block for medicinal chemistry. In this review, we discuss the efforts to identify new promising compounds based on aryl/heteryl substituted non-condensed thiadiazoles highlighting the main approaches for the conjugation (hybridization) of heterocycles, derivatization and their pharmacological profile.

Абстракт: Химичните характеристики на 1,3,4-тиадиазолите са описани в многобройни рецензии, фокусирани върху основните подходи към синтеза и модификацията. Едновременно с това тиадиазоловото скеле беше идентифицирано като основен структурен компонент на одобрените лекарства и биологични агенти с антимикробна, антивирусна, противотуберкуларна, противовъзпалителна, антиконвулсантна и аналгетична активност. Значителната биологична активност на тиадиазоловите производни насърчава учените за по-нататъшно изследване на този хетероцикъл като градивен елемент за медицинската химия. В този преглед обсъждаме усилията за идентифициране на нови обещаващи съединения на базата на арил / хетерил заместени некондензирани тиадиазоли, подчертавайки основните подходи за конюгиране (хибридизация) на хетероцикли, дериватизация и техния фармакологичен профил.

4. Recent advances in synthesis and biological activity evaluation of condensed thiazoloquinazolines: A review 2017 PHARMACIA, 2017/64(3), P. 52-66, ISSN 2603-557X Zoriana Chaban, Taras Chaban, Stefan Harkov, Olena Klenina, Volodymyr Ogurtsov, Ihor Chaban

Abstract: In the review we systematize the theoretical and experimental data concerning methods of condensed thiazoloquinazolines synthesis, with respect to compile the literature on synthetic approaches utilized for thiazolo[2,3-b]quinazolines, thiazolo[4,3-b]quinazolines, thiazolo[3,2-a]quinazolines, thiazolo[3,4-a]quinazolines, and thiazolo[5,4-f]quinazolines construction. This paper also reviews the current knowledge with regard of prospects and challenges of condensed thiazoloquinazolines use in the targeted synthesis of biologically active substances and analysis of recent advances in this heterocyclic compounds pharmacology screening. Generalization of the published data gives reason to consider thiazoloquinazolines scaffold as an important pharmacophore in compounds which are characterized with diverse biological activity.

Абстракт: В статията систематизираме теоретичните и експериментални данни относно методите за кондензиран синтез на тиазолохиназолини, по отношение на съставянето на литературата за синтетичните подходи, използвани за тиазоло [2,3-b] хиназолини, тиазоло [4,3-b] хиназолини, конструкция на тиазоло [3,2-a] хиназолини, тиазоло [3,4-a] хиназолини и тиазоло [5,4-f] хиназолини. Тази статия също така прави преглед на съвременните познания по отношение на перспективите и предизвикателствата на употребата на кондензирани тиазолохиназолини в целевия синтез на биологично активни вещества и анализ на последните постижения във фармакологичния скрининг на тези хетероциклични съединения. Обобщаването на публикуваните данни дава основание да се разглежда тиазолохиназолиновото скеле като важна фармакофора в съединения, които се характеризират с разнообразна биологична активност.

5. Synthesis of some new N3 substituted 6-phenylazo-3H-thiazolo [4, 5-b] pyridin-2-ones as possible anti-inflammatory agents, 2017, PHARMACIA, 2017/64(4), P. 16-30, ISSN 2603-557X, T Chaban, O Klenina, S. Harkov, V Ogurtsov, I Chaban, I Nektagev

Abstract: Fused thiazolidine moiety heterocycles are an integral part of new drug discovery in anti-inflammatory research. We are reporting novel N3 substituted 5,7-dimethyl-6-phenylazo-3H-thiazolo[4,5-b]pyridin-2-ones synthesis as the integral part of scaffold-based biologically active compounds design and their discovery as potential drug candidates using traditional organic synthesis protocols and pharmacological screening methodologies. The synthetic protocol developed for thiazolo[4,5-b]pyridines construction and the wide range of their biological responses highlight the therapeutic interest of designing this scaffold-based compounds. A series of novel thiazolo[4,5-

b]pyridines derivatives testing over the carageenin induced rat paw edema revealed strong anti-inflammatory action of some compounds which exceeded that one of Diclofenac.

Абстракт: Хетероциклите на кондензирани тиазолидинови части са неразделна част от ново откритие на лекарството в противовъзпалителните изследвания. Ние съобщаваме за нов N3 заместен 5,7-диметил-6-фенилазо-3H-тиазоло [4,5-b] пиридин-2-он синтез като неразделна част от конструкцията на биологично активни съединения на базата на скелето и откриването им като потенциално лекарство кандидати, използващи традиционни протоколи за органичен синтез и фармакологични скринингови методологии. Синтетичният протокол, разработен за конструкцията на тиазоло [4,5-b] пиридини, и широкият спектър от техните биологични реакции подчертават терапевтичния интерес при проектирането на тези съединения, базирани на скеле. Поредица от нови тиазоло [4,5-b] пиридинови производни, тествани върху индуцирания от карагенин оток на плъх на плъх, разкриват силно противовъзпалително действие на някои съединения, което надвишава това на диклофенак.

6. Qsar modeling for antioxidant activity of novel N3 substituted 5, 7-dimethyl-3 H-thiazolo [4, 5-b] pyridin-2-ones.,2017,PHARMACIA, 2017/64(4), P. 49-71, ISSN 2603-557X, O Klenina, T Chaban, B Zimenkovsky, S. Harkov, V Ogurtsov, I Chaban, I Myrko

Abstract: The intensive researches have been focused on the novel five-membered hetero- cyclic systems synthesis in nowadays organic, pharmaceutical and medical chemistry as the promising drug candidates whose quotient among the existing drugs is significant. Thiazolopyridines have the wide range of biological actions on account of their iso-steric to pyrine and pyrimidine bases structure. Therefore functional modification of the men- tioned heterocyclic system and its novel analogs biological activity evaluation is actually purposeful.

A series of N3 substituted 5,7-dimethyl-6-phenylazo-3H-thiazolo[4,5-b]pyri- dine-2-one derivatives were evaluated in vitro for their free radicals scavenging effect which allowed to identify three lead compounds possessing considerable antioxidant action.

QSAR studies for the compounds were performed incorporating 1D, 2D, 3D and quantum-chemical descriptors into respective models as their computation involved integration of the relevant molecular information regarding molecular composition, atom-centered fragments, size, shape, symmetry, atoms and distances distribution in the geometrical representation of the molecules. It had been demonstrated statistically that achieved QSAR models (possessed considerable R², Q², F values) could be used for iden- tifying novel antioxidant agents based on the same congeneric series which may be considered as the systematic approach for rational design and virtual screening of novel 3H-thiazolo[4,5-b]pyridine- 2-one derivatives as drug candidates.

Абстракт: Интензивното изследване е фокусирано върху новия петчленен синтез на хетероциклични системи в днешната органична, фармацевтична и медицинска химия като обещаващи кандидати за лекарства, чийто коефициент сред съществуващите лекарства е значителен. Тиазолопиридините имат широк спектър от биологични действия поради структурата им на изостерични спрямо пирин и пиримидин. Следователно, функционалната модификация на споменатата хетероциклична система и нейните нови аналози за оценка на биологичната активност всъщност е целенасочена.

Серия от заместени с N3 5,7-диметил-6-фенилазо-3H-тиазоло [4,5-Б] пиридин-2-он производни бяха оценени in vitro за ефекта им на почистване на свободните радикали, което позволи да се идентифицират три оловни съединения, притежаващи значителни антиоксидантно действие.

Проведени са QSAR проучвания за съединенията, включващи 1D, 2D, 3D и квантово-химични дескриптори в съответните модели, тъй като изчисляването им включва интегриране на съответната молекулярна информация по отношение на молекулния състав, атомно-центрирани фрагменти, размер, форма, симетрия, разпределение на атомите и разстоянията в геометричното представяне на молекулите. Статистически беше демонстрирано, че постигнатите QSAR модели (притежаващи значителни стойности на R², Q², F) могат да бъдат използвани за идентифициране на нови антиоксидантни агенти на базата на същата обща серия, която може да се разглежда като

систематичен подход за рационален дизайн и виртуален скрининг на нови производни на 3H-тиазоло [4,5-Ь] пиридин-2-он като кандидати за лекарства.

7. Thiazolo[5,4-d]pyrimidines and thiazolo[4,5-d] pyrimidines: a review on synthesis and pharmacological importance of their derivatives, 2018, PHARMACIA, 2018/65(2), P. 54-70, ISSN 2603-557X, M Lelyukh, T Chaban, S. Harkov, O Klenina, I Chaban, V Ogurtsov

Abstract: Thiazolopyrimidine scaffold is important pharmacophore in compounds which have shown various biological activities. The objective of this review is to compile the literature concerning existing approaches applied for these fused heterocycles construction with an emphasis on recent developments. This paper also reviews the current literature references with regard of prospects and challenges of condensed thiazolopyrimidine derivatives application for the directed synthesis of biologically active substances and analysis of recent advances in pharmacology screening of this heterocyclic compounds.

Абстракт: Тиазолопиримидиновото скеле е важен фармакофор в съединенията, които са показали различни биологични активности. Целта на този преглед е да събере литературата относно съществуващите подходи, прилагани за тези кондензирани конструкции на хетероцикли, с акцент върху последните развития. Тази статия също прави преглед на настоящата литературна литература по отношение на перспективите и предизвикателствата на приложението на кондензирани тиазолопиримидинови производни за насочен синтез на биологично активни вещества и анализ на последните постижения във фармакологичния скрининг на тези хетероциклически съединения.

8. Synthesis and biological activity of some novel derivatives 5, 7-dimethyl-6-phenylazo-3 H-thiazolo [4, 5-b] pyridine-2-one. 2018 PHARMACIA, 2018/65(4), P. 51-62, ISSN 2603-557X T Chaban, V Matiychuk, V Ogurtsov, I Chaban, S. Harkov, I Nektegaev

Abstract: Here we describe the synthesis, antioxidant and anti-inflammatory activity of the novel N3 substituted 5,7-dimethyl-6-phenylazo-3H-thiazolo[4,5-b]pyridin-2-ones, who were synthesized in reactions aminomethylation, cyanoethylation, hydrolysis and under the reaction of nucleophilic substitution. The antioxidant activity of the synthesized compounds was evaluated in vitro by the method of scavenging effect on 2,2 diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) radicals. The anti-inflammatory action was evaluated in vivo employing the carrageenan-induced rat paw edema method.

Абстракт: В тази статия се описва синтеза, антиоксидантната и противовъзпалителната активност на новия заместен N3 5,7-диметил-6-фенилазо-3H-тиазоло [4,5-Ь] пиридин-2-он, които са синтезирани в реакции аминометилиране, цианоетилиране, хидролиза и под реакцията на нуклеофилно заместване. Антиоксидантната активност на синтезираните съединения е оценена in vitro по метода на обезвреждане на 2,2 дифенил-1-пикрилхидразил (DPPH) радикали. Противовъзпалителното действие се оценява in vivo, използвайки метод за оток на лапата, предизвикан от карагенан.

9. Synthesis and biological activity of isatines bearing thiazolidinone and pyrazoline moieties, 2013, PHARMACIA, 2013/60(1), p. 8-18, ISSN 2603-557X, S. Harkov, D Havrylyuk, V Atamanyuk, B Zimenkovsky, R Lesyk

Abstract: The synthesis and antitumor activity screening of isatin-pyrazoline hybrids and isatin based conjugates with thiazolidine moiety were performed. Reaction of 2-chloro-N-arylacetamides or 2-chloro-1-(3-naphthalene-2-yl-5-aryl-4,5-dihydropyrazol-1-yl)-ethanones and isatines yielded corresponding N-substituted isatines (1a-1c and 2a-2d). The compounds 1a-1c have been used in Knoevenagel condensation with 4-thiazolidinones for obtaining a series of 5-ylidenederivatives 3a-3e, 4a-4b. Eight the synthesized compounds were tested for their anticancer activity in NCI60 cell lines. Among the tested istin-pyrazoline conjugates 5-bromo-1-{2-[5-(4-methoxyphenyl)-3-naphthalen-2-yl]-4,5-dihydropyrazol-1-yl]-2-oxoethyl}-1H-indole-2,3-dione (2c) was found to be the most active candidate with selective influence on leukemia subpanel tumor cell lines with pGI50 values range of

5.49-5.75. The chemical modification of N-substituted isatines (1a-1c) allowed us to identify 2-[3-(2-amino-4-oxo-4H-thiazol-5-ylidene)-2-oxo-2,3-dihydroindol-1-yl]-N-(2-trifluoromethylphenyl)-acetamide (2c), which showed inhibition activity with average pGI50 / pTGI values 5.03 / 4.43 and the highest influence on SR leukemia cell line (pGI50 = 6.23).

Абстракт: Извършен е скрининг на синтез и антитуморна активност на хибриди на изотин-пиразолин и конюгати на базата на изотин с тиазолидинов остатък. Реакцията на 2-хлоро-N-арилацетамиди или 2-хлоро-1-(3-нафтаден-2-ил-5-арил-4,5-дихидропиразол-1-ил)-етанони и изатини дава съответните N-заместени изатини (1a-1в и 2a-2г). Съединенията 1a-1c са използвани при кондензация на Knoevenagel с 4-тиазолидинони за получаване на серия от 5-илиден деривати 3a-3e, 4a-4b. Осем синтезирани съединения бяха тествани за тяхната противоракова активност в клетъчни линии NCI60. Сред тестваните истин-пиразолинови конюгати 5-бромо-1-[2-[5-(4-метоксифенил)-3-нафтаден-2-ил-4,5-дихидропиразол-1-ил]-2-оксоетил]-1H Установено е, че индол-2,3-дион (2c) е най-активният кандидат със селективно влияние върху подпанелни клетъчни линии на левкемия със стойности на pGI50 от 5.49-5.75. Химическата модификация на N-заместени изотини (1a-1c) ни позволи да идентифицираме 2-[3-(2-амино-4-оксо-4H-тиазол-5-илиден)-2-оксо-2,3-дихидроиндол-1-ил]-N-(2-трифлуорометилфенил)-ацетамид (2c), който показва инхибираща активност със средни стойности на pGI50 / pTGI 5.03 / 4.43 и най-голямо влияние върху клетъчната линия на SR левкемия (pGI50 = 6.23).

10. "Гибрид-фармакофорный" подход в синтезе противоопухолевых агентов среди индолинпроизводных 4-тиазолидинона, Хырков С.В., Гаврилюк Д.Я., Зименковский Б.С., Лесык Р.Б., *ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ, Том 1, International charitable foundation "Scientific Partnership Foundation", ICSPF, сmp.490-495, ISBN 978-5-903078-39-4*

Абстракт: Один из эффективных и часто используемых направлений поиска новых высокоактивных соединений в современной медицинской химии основан на "гибрид-фармакофорном" подходе (pharmacophore hybrid approach). Он предусматривает сочетание в одной молекуле разных фармакофорных гетероциклов с одинаковой биологической активностью, которые характеризуются аффинитетом к различным биомишеням. Такое сочетание часто позволяет достичь синергического эффекта. Подтверждением данной гипотезы могут являться результаты наших исследований, которые позволили установить высокий противоопухолевый потенциал 4-тиазолидинонов с пиразолиновым или бензотиазолным фрагментом.

Абстракт: Едно от най-ефективните и често използвани насоки в търсенето на нови високоактивни съединения в съвременната медицинска химия се основава на хибридният подход на фармакофора. Той предвижда комбинацията в една молекула на различни фармакофорни хетероцикли със същата биологична активност, които се характеризират с афинитет към различни биоцели. Тази комбинация често води до синергичен ефект. Тази хипотеза може да бъде потвърдена от резултатите от нашите изследвания, които направиха възможно установяването на висок антитуморен потенциал на 4-тиазолидиноните с пиразолинов или бензотиазолов фрагмент.

11. Antitumor activity evaluation of 4 - Thiazolidine derivatives, 2017, Knowledge - International Journal, Vol. 20.4 Medicine and Natural Sciences, P. 1681-1688, ISSN 2545-4439, **Stefan Harkov**, V. Pepelyasheva

Abstract: Recently, the attention of scientists in the field of chemistry and pharmaceutical science is focused on finding new compounds with high biological activity, and in particular derivatives of 4-thiazolidine. Of particular interest is the antitumor effect of these compounds, which is realized through the influence on various metabolic links of neoplastic cells. The possibility of chemical optimization of 4-thiazolidinones by combining the thiazolidine moiety with other heterocycles, in particular diazoles,

is a new approach to the search for antitumor agents. A high antitumor effect of aryl substituted 4-thiazolidines, non-condensed and condensed systems with a thiazolidine moiety has been established. Given the identified high anti-tumor potential of 4-thiazolidine derivatives, it is important to analyze the indicated activity of derivatives of 2-amino-4-thiazolidines, non-condensed systems with thiazolidine and pyrazoline fragments, and thiazolothioapyranes. The purpose of this work was to detect compounds with high antitumor activity and selectivity among derivatives of 4-thiazolidine and to establish a probable mechanism for the implementation of their antitumor effect. To achieve the goal, the following tasks were set:

- to analyze the results of the screening of antitumor activity *in vitro* of representatives of the three groups of derivatives of 4-thiazolidine (derivatives 5-arylidene-2-amino-4-thiazolidinones; derivatives of non-condensed systems with thiazolidine and pyrazoline moieties; condensed derivatives with a thiazolothioapyrane fragment);
- to study the selectivity of the effects of the compounds studied on certain types of cancer cells;
- to study the probable mechanism of the antitumor effect of the 4-thiazolidine derivatives by comparing the antitumor activity of the compounds studied with known antitumor agents.

The analysis of antitumor activity of the studied compounds was carried out on the basis of the presented mean values of the antimetic action of 4-thiazolidinones, which were established as a result of screening of antitumor activity *in vitro*. The selectivity of the researched compounds was studied by calculating the selectivity index; Comparison of the antitumor activity of the compounds studied with known antitumor agents was performed by the COMPARE analysis.

Абстракт: Напоследък вниманието на учените в областта на химията и фармацевтичната наука е насочено към намирането на нови съединения с висока биологична активност, и по-специално производни на 4-тиазолидин. От особен интерес е антитуморният ефект на тези съединения, който се реализира чрез въздействието върху различни метаболитни връзки на неопластичните клетки. Възможността за химическа оптимизация на 4-тиазолидиноните чрез комбиниране на тиазолидиновата част с други хетероцикли, по-специално диазоли, е нов подход при търсенето на противотуморни агенти. Установен е висок антитуморен ефект на арил заместени 4-тиазолидини, некондензирани и кондензирани системи с тиазолидинов остатък. Като се има предвид установеният висок антитуморен потенциал на производни на 4-тиазолидин, е важно да се анализира посочената активност на производни на 2-амино-4-тиазолидини, некондензирани системи с тиазолидин и пиразолинови фрагменти и тиазолотиопирани. Целта на тази работа е да се открият съединения с висока антитуморна активност и селективност сред производни на 4-тиазолидин и да се установи вероятен механизъм за прилагане на техния антитуморен ефект. За постигане на целта бяха поставени следните задачи:

- да се анализират резултатите от скрининга на антитуморна активност *in vitro* на представители на трите групи производни на 4-тиазолидин (производни 5-арилден-2-амино-4-тиазолидинони; производни на некондензирани системи с тиазолидин и пиразолинови части) ; кондензирани производни с тиазолотиопиран фрагмент);
- да се изследва селективността на ефектите на изследваните съединения върху определени видове ракови клетки;
- да се изследва вероятният механизъм на антитуморния ефект на 4-тиазолидиновите производни чрез сравняване на антитуморната активност на изследваните съединения с известни антитуморни агенти.

Анализът на антитуморната активност на изследваните съединения се извършва въз основа на представените средни стойности на антиметичното действие на 4-тиазолидиноните, които са установени в резултат на скрининг на антитуморната активност *in vitro*. Селективността на изследваните съединения беше изследвана чрез изчисляване на индекса на селективност; Сравнението на антитуморната активност на изследваните съединения с известни антитуморни агенти беше извършено чрез COMPARE анализ.

12. A review on synthetic routes for obtaining of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles via cyclodehydration and oxidative cyclization reactions, 2020, Biointerface Research in Applied Chemistry, Open Access Journal, Volume 10, Issue 4, 2020, P. 5960 - 5971, ISSN 2069-5837, Maryan Lelyukh, Inna Demchuk, **Stefan Harkov**, Taras Chaban, Iryna Drapak, Ihor Chaban, Lesya Shelepeten, Vasyl Matiychuk

Abstract: 1,3,4-Oxadiazole core is a known pharmacophore fragment, which possesses a wide opportunities for chemical modification and established versatile pharmacological potential. Moreover, oxadiazole plays a vital role in many drug structures and various biologically active compounds. For the construction of 1,3,4-oxadiazole cycle, different synthetic methods can be employed. In particular, the cyclization of *N,N'*-diacylhydrazines is a very common and convenient way for the synthesis of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles. This approach includes dehydration followed by simultaneous cyclization of diacylhydrazines under the action of various dehydrating reagents – thionyl chloride, polyphosphoric acid, phosphorus pentoxide, acetic anhydride, phosphorus oxychloride, sulfuric acid etc. Another direction for the synthesis of non-condensed heterocyclic systems based on 1,3,4-oxadiazole is the oxidative cyclization of hydrazide-hydrazones, which are obtained by condensation of carboxylic acids hydrazides with appropriate aldehydes. The oxidizing reagents that are most commonly used in this reaction are potassium permanganate in acetone medium, bromine in acetic acid, Pb3O4, chloramine-T etc. In this review, we attempt to highlight the detailed approaches for obtaining 1,3,4-oxadiazole derivatives based on cyclodehydration and oxidative cyclization reactions as the most commonly used methods of synthesis for this class compounds.

Абстракт: 1,3,4-оксадиазоловото ядро е известен фармакофорен фрагмент, който има широки възможности за химическа модификация и установен гъвкав фармакологичен потенциал. Освен това оксадиазолът играе жизненоважна роля в много лекарствени структури и различни биологично активни съединения. За изграждането на 1,3,4-оксадиазолов цикъл могат да се използват различни синтетични методи. По-специално, циклизирането на *N, N'*-диацилхидразините е много често срещан и удобен начин за синтеза на 2,5-дизаместени 1,3,4-оксадиазоли. Този подход включва дехидратация, последвана от едновременна циклизация на диацилхидразини под действието на различни дехидратиращи реагенти - тионил хлорид, полифосфорна киселина, фосфорен пентоксид, оцетен анхидрид, фосфорен оксихлорид, сярна киселина и др. Друга посока за синтеза на некондензирани хетероциклични системи 1,3,4-оксадиазол е окислителната циклизация на хидразид-хидразони, които се получават чрез кондензация на хидразиди на карбоксилни киселини с подходящи алдехиди. Най-често използваните в тази реакция окислителни реагенти са калиев перманганат в ацетонова среда, бром в оцетна киселина, Pb3O4, хлорамин-Т и др. В този преглед се опитваме да подчертаем подробните подходи за получаване на 1,3,4-оксадиазол производни, базирани на реакции на циклодехидратация и окислителна циклизация като най-често използваните методи за синтез на съединения от този клас.

Морфологично, анатомично и фитохимично изследване на род “**Geum L.**”. Подробно анатомично изследване на подземните и надземните органи на “**Geum urbanum**”, определяне на количественото съдържание на БАВ. Определяне на количественото съдържание на дъбилни вещества в отделните органи (подземни и надземни) в зависимост от периода и фазата на бране. Получаване на фитопрепарати и определяне на тяхната антимикробна активност.

1. ANATOMICAL STRUCTURE OF THE RHIZOME AND ROOTS OF GEUM URBANUM L., 2020, Knowledge - International Journal, Vol. 41.3 Medicine and Natural Sciences, P. 687-689, ISSN 2545-4439, Stefan Harkov

Abstract: An important task of modern phytotherapy is to find promising tannin-containing plants in order to create new drugs. Promising for this group are drugs based on plant material. Substances that cause plant antimicrobial activity include, in particular tannins. Therefore, the search and investigation of an antimicrobial medicinal plant containing tannins in order to create new herbal remedies are timely and urgent problem today. These include *Geum urbanum* L., a perennial herbaceous plant of the Rosaceae family that grows as a weed in shrubs, gardens, parks, orchards, and light forests. According to the literature, tannins accumulate in all organs of the plant in an amount of 3 to 40%. Previous studies of aboveground and underground organs of *Geum urbanum* L. on the content of tannins, depending on the phase of vegetation and place of growth, was found that the most promising raw materials are rhizomes and roots collected during fruiting. In folk medicine, phytomedicines from the rhizome and roots of *Geum urbanum* L. are recommended for diseases: gastrointestinal, bronchopulmonary and oral, as anti-inflammatory, antimicrobial, hemostatic, astringent. The aim of the study was investigation of the anatomical structure of rhizomes and roots of *Geum urbanum* L. in order to identify them. The object of the study were the roots and rhizomes of *Geum urbanum* L. collected in August - September on the outskirts of Burgas (Bulgaria). The studies were performed on fresh and fixed material by conventional methods using an ICBM-1P microscope. The micrographs were taken with a UFO DC-5207 digital camera. The anatomical structure of the rhizome with one-, two- and three-year increments was studied. The annual growth of the rhizome was determined by the number of layers of wood fibers in the leading bundles. Regardless of the age of the rhizome, its cross-sectional structure is visible in cross section. The primary structure of *Geum urbanum* L. root is typical of dicotyledonous plants. Secondary structure of the root and rhizome of the beam type was located and periderm - secondary integumentary tissue is located in the middle zone of the primary cortex in both the roots and rhizomes. There are no mechanical fibers in the cortex of the organs. At the root of the vessel of primary origin are placed opposite the core rays. The mechanical part of the xylem section of the rhizome consists of thick-walled wood fibers. The obtained results will allow to standardize medicinal plant raw materials with its subsequent use in the creation of phytomedicines.

Абстракт: В тази статия целта е изследване на анатомичната структура на коренищата и корените на *Geum urbanum* L. с цел тяхното идентифициране. Дадени са примери на различните структури. Получените резултати ще позволят да се стандартизират лечебните растителни суровини с последващото им използване при създаването на фитопрепарати.

2. PHYTOCHEMICAL RESEARCH OF THE GENUS "GEUM L.", 2020, Knowledge - International Journal, Vol. 43.4 Medical sciences and health, P. 883-886, ISSN 2545-4439, Stefan Harkov

Abstract: The task of modern phytotherapy is to find promising medicinal plants in order to create new herbal medicines. Promising for this group are drugs based on plant material. Obviously, herbal medicinal products, to some extent, can be considered as an alternative to antibiotics, while some forms of bacterial infections caused by multiresistant strains of gram positive and gram negative bacteria resistant to other classes of antimicrobial agents and chemicals used to treat a variety of dosage forms. Among the biologically active substances /BAS/ that accumulate in plants and show pharmacological activity, tannins occupy an important place. Perspective to produce phytopreparations are species of the genus *Geum* L., the family Rosaceae L. There are 8 species naturally distributed in Bulgaria, 2 of which are protected by the Biodiversity Act. The most perspective are *Geum urbanum* L., *Geum rivale* L., *Geum rhodopaeum*. and also, a related species – *Geum montanum* L., which sprout in the southwestern region of Bulgaria. Phytochemical studies of water, alcohol and water extracts of acidified earth hydrochloric acid (leaves) and underground (rhizomes with roots) of *Geum urbanum* and *Geum montanum* for the presence of basic groups of biologically active substances have been found to contain a significant amount of tannins (hydrolyzed and condensed), insignificant The number of anthocyanins, flavonoids and coumarins in the studied vegetative organs. The phytochemical study of water extracts of the above ground and underground organs and ethanol extracts of underground bodies of *Geum*

urbanum and Geum montanum has established the content of polyphenolic compounds: oxidized phenols and flavonoids. In extracts of the above ground organs of Geum montanum the rock content sum of oxidized phenols is 1.2 times higher than that of Geum urbanum. In extracts of underground organs of Geum montanum the content of sum of oxidized phenols is 1.3 times higher than that of Geum urbanum. In extracts of the above ground organs of Geum montanum, the mountain content of flavonoids is 1.2 times higher than that of Geum urbanum. Medicinal plant raw materials – above ground organs and underground organs Geum urbanum and Geum montanum are promising for further research of pharmacological activity and the creation on its basis of new medicinal herbal remedies. The obtained results by chromatography in a thin layer of sorbent indicate the presence of mountain flavonoids, in particular rutin and quercetin, in the above ground organs (sheet) of Geum urbanum and Geum montanum.

Абстракт: Целта на тази статия е да се направи сравнително фитохимично изследване на екстрактите от различните органи на представителите на род „Geum“, включващи надземни и подземни органи. За целта са използвани свежи и изсушени части на изследваните представители.

3. INVESTIGATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF GEUM URBANUM TINCTURE, 2020, Knowledge - International Journal, Vol. 41.3 Medicine and Natural Sciences, P. 675-679, ISSN 2545-4439, Stefan Harkov

Abstract: The task of modern phytotherapy is to find promising medicinal plants in order to create new herbal medicines. Obviously, herbal medicinal products, to some extent, can be considered as an alternative to antibiotics, while some forms of bacterial infections caused by multiresistant strains of gram positive and gram negative bacteria resistant to other classes of antimicrobial agents and chemicals used to treat a variety of dosage forms. Among the biologically active substances /BAS/ that accumulate in plants and show pharmacological activity, tannins occupy an important place. Such plants include Geum urbanum L. The study of antimicrobial activity of the phytopreparation - tinctures of rhizomes and roots of Geum urbanum L. is an urgent task in terms of prospects for use in medical practice. The goal is to study the effect of tincture of rhizomes and roots of Geum urbanum L. on antimicrobial activity against museum strains of Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Bacillus subtilis, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella enterica serovar abony. The object of the study was a tincture made from subterranean organs - rhizomes and roots of Geum urbanum L., collected during fruiting in the vicinity of the city of Burgas (Bulgaria). Obtaining tincture was carried out by maceration extraction according to European Pharmacopoeia. To study the antimicrobial activity undiluted tincture and tincture diluted with water in a ratio of tincture-water 1:4, 1:8 and 1:16 were used. Museum strains of microorganisms, as well as standard nutrient media, on which the wells were applied tinctures in certain dilutions. A solvent of 40% ethanol was added to the control wells. The antimicrobial activity of the objects was evaluated by measuring the diameters of the growth retardation zones in Petri dishes. The study of tinctures for antimicrobial activity was performed by diffusion into agar by suppression in the cultivation of bacteria on meat-peptone agar (MPA), followed by incubation in a thermostat at 37° C for 24 hours. Results of obtaining tincture of rhizomes and roots of Geum urbanum L. inhibits the growth of both gram-positive - Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Bacillus subtilis, and gram-negative bacteria - Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella enterica serovar abony. The best results in inhibiting the growth of both gram-positive and gram-negative bacteria were recorded in undiluted tincture obtained from Geum urbanum L.. Tincture of rhizomes and roots of Geum urbanum L. has antimicrobial activity and can be used in medical practice for the treatment of diseases caused by these microorganisms.

Абстракт: Натоящата статия е посветена на изследването на антимикробната активност на фитопрепарат – настойка получена от корени и коренища от растението „Градско омайниче“. Целта е да се изследва ефекта на настойката от подземните органи на Градското омайниче върху шамове на Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Bacillus subtilis, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella enterica serovar abony. Проведените изследвания сочат, че Градското

омайниче има антимикробна активност и може да бъде използвано в медицинската практика в лечението на тези микроорганизми.

4. MORPHOLOGICAL, ANATOMICAL AND PHYTOCHEMICAL STUDY OF PUNICA GRANATUM LINN, 2020, Knowledge - International Journal, Vol. 41.3 Medicine and Natural Sciences, P. 863-866, ISSN 2545-4439, Stefan Harkov

Abstract: The problem of creating and studying antimicrobial agents attracts specialists in various fields of modern medicine. Obviously, herbal medicinal products, to some extent, can be considered as an alternative to antibiotics, while some forms of bacterial infections caused by multiresistant strains of gram positive and gram negative bacteria resistant to other classes of antimicrobial agents and chemicals used to treat a variety of dosage forms. One way of solving this problem is the creation of new antimicrobial agents that have no side effects. Promising for this group are drugs based on plant material. Substances that cause plant antimicrobial activity include, in particular tannins. Therefore, the search and investigation of an antimicrobial medicinal plant containing tannins in order to create new herbal remedies are timely and urgent problem today. One such plant is the Pomegranate - *Punica granatum* L., leaves, bark, fruit pericarp which, according to the literature, has antibacterial, antiviral, anthelmintic, diuretic, cardiotonic, analgesic activities. Purpose - pharmacognostic study of leaves, bark and fruit of pomegranate tree that includes characteristics of morphological and anatomical diagnostic features of pomegranate tree phytochemical study materials and study of antimicrobial activity of decoctions. To achieve this goal, the following tasks were required:- to conduct a patent-information search of literature sources on chemical composition, pharmacological activities, use of pomegranate in folk and official medicine; to study morphological and anatomical features of diagnostic signs of pomegranate; to conduct general phytochemical analysis of leaves, bark, fertilized fruit of pomegranate; to carry out standardization of pomegranate decoctions; to study the antimicrobial activity of pomegranate tree according to museum strains of *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* serovar abony. The subjects of the study were: sources of information on chemical composition, pharmacological activities, use of pomegranate in folk and official medicine, dosage forms, herbal products of the pharmaceutical market; medicinal herbs - dried organs of pomegranate tree collected during fruiting, leaves, bark and fruit; decoctions of leaves, bark, pomegranate fruit. The identification of the main groups of biologically active substances of medicinal plant raw materials by means of qualitative reactions was performed by conventional methods of obtained aqueous, aqueous-alcohol and hydrochloric acid extracts.

Абстракт: Веществата, които причиняват растителна антимикробна активност, включват, по-специално танини. Следователно търсенето и разследването на антимикробно лечебно растение, съдържащо танини, за да се създадат нови билкови лекарства, са навременен и спешен проблем днес. Едно такова растение е Нарът - *Punica granatum* L., листа, кора, плодов перикарп, който според литературата има антибактериални, антивирусни, противоглистни, диуретични, кардиотонични, аналгетични действия.

12.09.2022
гр. Бургас

гл. ас. Стефан Харков, д.ф.