

Міністерство освіти і науки України
Національний університет «Львівська політехніка»

РЕФЕРАТ
наукової роботи
на здобуття щорічної премії Президента України
для молодих вчених

**МОЛЕКУЛЯРНИЙ ДИЗАЙН ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ
АМІНОАНТРАХІНОНІВ ЯК ПЕРСПЕКТИВНИХ СПОЛУК
ФАРМАКОЛОГІЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ**

ЗВАРИЧ Віктор Ігорович – кандидат хімічних наук, асистент кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка».

Львів - 2022

Представлена наукова робота відображає комплексне, систематичне та послідовне дослідження нових похідних аміно-9,10-антрахінонів. Зокрема, молекулярний дизайн, розробка шляхів синтезу нових похідних 9,10-антрахінону, дослідження умов перебігу реакцій, хімічних властивостей синтезованих сполук, застосуванню комп'ютерно-розрахункових методів он-лайн програмного забезпечення для визначення перспективних напрямів експериментального тестування на певні види біологічної активності, встановленню залежності «структура-дія» на основі даних експериментальних досліджень, а також визначення ефективних біоактивних речовин серед одержаних сполук.

Актуальність тематики дослідження. На сьогодні одним із найважливіших питань органічної хімії є синтез нових біологічно активних сполук і дослідження взаємозв'язку їх будови, реакційної здатності та біологічної дії. Це викликано необхідністю створення нових ефективних лікарських препаратів.

Хімія похідних 9,10-антрахінону (9,10-антрацендіону) має 150-річну багату та славетну історію. Її початок був закладений у 1868 році німецькими науковцями Гребе К. та Ліbermanом К. з одержання синтетичним шляхом барвника алізарина. Це послужило поштовхом для бурхливого розвитку хімії та технології антрахінонових барвників. Виробництво синтетичних барвників – це область, у якій похідні антрахінону і до сьогодні традиційно займають чільне місце. Актуальність досліджень в області хімії 9,10-антрахінону і його похідних визначається не тільки завданнями синтетичної органічної хімії, а й завданнями теоретичної органічної хімії. З теоретичної точки зору дослідження хімії похідних 9,10-антрахінону важливе для розуміння реакційної здатності і хімічних перетворень органічних молекул, закономірностей органічних реакцій.

Проте, не дивлячись на добре вивчену хімію 9,10-антрахінону, багато класів сполук на його основі залишаються малодослідженими, в силу чого актуальним видається розробка методів синтезу їх нових функціоналізованих

похідних, вивчення їх фізико-хімічних та біологічних властивостей, що може служити основою, як для покращення споживчих властивостей відомих практично цінних речовин (барвників, біологічно активних речовин, фотоматеріалів і ін.), так і для отримання нових, перспективних проміжних продуктів тонкого органічного синтезу. Дані, що характеризують взаємозв'язок між структурою і реакційною здатністю похідних антрахінону в цих реакціях, представляють також великий інтерес як наукова основа для планування стратегії і тактики органічних синтезів, спрямованих на створення речовин і матеріалів сучасної техніки.

В останні роки похідні 9,10-антрахінону активно почали завойовувати нові сфери застосування, зокрема як біологічно активні препарати, аналітичні реагенти, люмінофори, компоненти рідкокристалічних композицій, фотоматеріали, хімічні добавки до полімерних матеріалів тощо. Слід зазначити, що лікарські субстанції із протипухлинною дією, які є амінопохідними 9,10-антрахінону, знаходять використання в хіміотерапії онкозахворювань в Україні та у світі під торговими марками Мітоксантрон, Лозоксантрон, Даунорубіцин, Доксорубіцин, Епірубіцин, Зорубіцин, Ідарубіцин, Пірарубіцин, Валрубіцин, тощо. Прикладом використання як біологічно активної субстанції є аміноантрахіноновий барвник ReactiveBlue 2 та його похідні, які широко використовують за кордоном для фармакологічних та біохімічних цілей. Загалом постійно зростає зацікавленість сполуками ряду 9,10-антрахінону як перспективними для багатоцільового використання, що є стимулом для створення оригінальних їх похідних.

Похідні 9,10-антрахінону є широко затребуваними в світі, проте багато з існуючих способів їх промислового виробництва давно застаріли: процеси неекономічні і неекологічні. Вони, як правило, багатостадійні і супроводжуються великою кількістю відходів, що не вписується у концепцію сучасної екологічної стратегії. Таким чином, актуальною є проблема розробки економічно ефективних та екологічно безпечних способів одержання похідних 9,10-антрахінону для отримання на їх основі цінних в практичному відношенні речовин, що забезпечує тісний зв'язок досліджень в області хімії 9,10-антрахінону з найважливішим

напрямком синтетичної органічної хімії – цільовим синтезом нових органічних сполук, що володіють заданим комплексом хімічних, фізичних і біологічних властивостей.

Мета роботи. Розробка шляхів синтезу нових функціоналізованих похідних на основі аміноантрахінонів, вивчення хімічних властивостей, біологічної активності та пошук ефективних біоактивних речовин в рядах синтезованих сполук.

Наукова новизна одержаних результатів полягає в тому, що:

- встановлено, що система сильна карбонова кислота – тиоціанат амонію дозволяє одержати *N*-ацильовані аміно-9,10-антрахінони.
- одержано ряд нових *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)-тіосечовин та з'ясовано їх утворення залежно від структури вихідних аміно-9,10-антрахінонів, що обґрунтовано даними квантово-хімічних розрахунків.
- в результаті дослідження реакції лужного гідролізу *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)тіосечовин встановлено, що її кінцевими продуктами є виключно аміно-9,10-антрахінони.
- визначено рівноцінність використання гідраргіруму (II) хлориду та молекулярного йоду в ролі десульфуруючих реагентів в синтезі нових гуанідинових похідних реакцією *N*-[(9,10-антрацендіон-1-іл)карбомотіоїл]бензаміду з α -, β - та γ -амінокислотами.
- досліджено вплив положення хлорацетамідного фрагмента в 9,10-антрахіноновому кільці на утворення продуктів реакцій тиоціанатування 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)ацетамідів. Визначено, що при кип'ятінні в ацетоні та нагріванні у ДМСО до 130 °С 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетамід взаємодіє із тиоціанатом калію із утворенням *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-тіоціанатоацетаміду, натомість при нагріванні в ДМСО вище 130 °С відбувається утворення *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-гідроксиацетаміду, 3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хінолін-2,7-діону та *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-(метилтіо)ацетаміду.
- показано, що 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)ацетамід при взаємодії з тиоціанатом калію в ацетоні зазнає перегрупування Дімрота із

одержанням 2-[(4-оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діону, на основі котрого були синтезовані нові 5-ариліденпохідні із 9,10-атрахіноновим фрагментом в умовах реакції Кньюенагеля.

- показано, що діазонієві солі 1(2)-аміно-9,10-антрахінону є зручними реагентами в реакціях дедіазоніювання в умовах «зеленої» хімії. У водному середовищі в некаталітичних умовах на їх основі одержані моно- та бісдитіокарбаматні похідні 9,10-антрахінону.

- досліджено утворення (1*H*-пірол-1-іл)антрацен-9,10-діонів в умовах модифікованої реакції Клаусона-Кааса та показано, що використання молекулярного йоду як каталізатора веде до утворення цільових продуктів на основі аміно- та діаміно-9,10-антрахінонів, в той час, як без каталізатора реакція характерна лише для 2-аміно-9,10-антрахінону.

- на основі доступних 1(2)-азидо- та 1,4(1,5)-діазидо-9,10-антрахінонів в умовах купрум(І)-каталізованої реакції синтезовані раніше невідомі моно- та біс-1,2,3-триазольні похідні 9,10-антрахінону. Визначено, що 1,4(1,5)-діазидо-9,10-антрахінони в реакціях із фенілацетиленом та метиловим естером ацетиленкарбонової кислоти, окрім цільових бістриазолів, утворюють ще продукти диполярного приєднання по одній азидогрупі.

- взаємодією *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)тіосечовин із отриманим *in situ* α-бromoацетоном, гідразин-гідратом та азидом натрію синтезовані нові потенційно біоактивні *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-(*N*-бензоїліміно)тіазоли, [(5-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]антрацен-9,10-діони та [(1-бензоїл-1*H*-тетразол-5-іл)аміно]антрацен-9,10-діони.

- встановлено, що при взаємодії 2-карбонілізотіоціанат-9,10-антрахінону з гліцином утворюється тіоксоімідазолінова похідна 9,10-антрахінону, з *o*-фенілендіаміном – ациламінобензімідазол, а етил-6-аміно-2-(1-нітро-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)-4-тіоксо-4*H*-1,3-оксазин-5-карбоксилат одержується внаслідок внутрішньомолекулярної циклізації.

- досліджено, що реакція *S*-арилювання піридину солями 9,10-антрахінонілдіазонію як у некаталітичних, так і *Cu*-каталітичних умовах у

температурному діапазоні -10 °С...70 °С проходить з утворенням суміші ізомерних 9,10-антрахінонілпіридинів, мажорними продуктами в яких виступають орто-ізомери 2-(9,10-антрахінон-1(2)-іл)піридини.

- запропоновано модифікований некаталітичний варіант реакції Яппа-Клінгемана для одержання у водному середовищі гідразонів метиленактивних моно- та дикарбонільованих сполук з 9,10-діоксоантраценільним кільцем у гідразононому сайті молекули.

- вперше синтезовані представники нової анельованої системи 9,10-антрахінону – антра[1,2-*d*][1,2,3]триазин-4,7,12(3*H*)-триону внутрішньо-молекулярною циклізацією 1-аміно-9,10-діоксоантрацен-2-карбоксамідів під дією натрію нітриту у середовищі ацетатної кислоти.

Основний зміст роботи. Наукова робота представлена у двох розділах, містить висновки та список публікацій.

У першому розділі представлено синтетичні дослідження з одержання нових функціоналізованих похідних аміно-9,10-антрахінонів, які проводилися в напрямках розробки зручних шляхів синтезу *N*-ацильованих аміно-9,10-антрахінонів, *N*-бензоїл-*N'*-тіосечовин, 1,2,3-тризаміщених гуанідинових похідних, моно- та бісдитіокарбаматів, азольних систем, продуктів реакцій екзо- та ендоперетворень 1-аміно-9,10-антрахінон-2-карбонових кислот.

Таким чином, у результаті функціоналізації 1(2)-аміно-9,10-антрахінонів було:

- розроблено новий оригінальний метод *N*-ацилювання 1(2)-аміно-9,10-антрахінонів системою сильна карбонова кислота-тіоціанат амонію;
- обґрунтовано поведінку 1(2)-аміно-9,10-антрахінонів в реакції утворення *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)тіосечовин;
- запропоновано зручний підхід до синтезу нових 1,2,3-заміщених гуанідинових похідних 9,10-антрахінону в присутності десульфуруючого реагента та похідних 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду з амінокислотними фрагментами;
- досліджено умови та показано вплив положення хлорацетамідного фрагмента в 9,10-антрахіноновому кільці на утворення продуктів реакцій

тіоціанатування 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)ацетамідів. Встановлено, що утворення *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-тіоціанато-ацетаміду відбувається при кип'ятінні в ацетоні або у ДМСО до 130 °С, а при подальшому нагріванні в ДМСО вище 130 °С утворюються *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-гідроксиацетамід, 3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хінолін-2,7-діон та *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-(метилтіо)ацетамід. Здійснено модифікацію метиленактивної групи 2-[(4-оксотіазолідин-2-іліден)аміно]-антрацен-9,10-діону в умовах реакції Кньовенагеля з ароматичними альдегідами;

- запропоновано зручний шлях одержання нових перспективних моно- та бісдитіокарбаматних похідних 9,10-антрахінону взаємодією діазонієвих солей аміно-9,10-антрацендіонів з дитіокарбаміновими кислотами діетиламіну, морфоліну, піперидину та піролідину в умовах безкаталітичної реакції у водному середовищі;

- показано зручний шлях синтезу нових (1*H*-пірол-1-іл)антрацен-9,10-діонів в умовах йод-каталізованої реакції Клаусона-Кааса та розроблені однореакторні підходи до синтезу нових *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-(*N*-бензоїліміно)тіазолів, [(5-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]антрацен-9,10-діонів та [(1-бензоїл-1*H*-тетразол-5-іл)аміно]антрацен-9,10-діонів на основі *N*-бензоїл-*N'*-тіосечовин 9,10-антрацендіону. Проведено одержання нових гетероциклічних похідних на основі 2-карбонілізотіоціанат-9,10-антрахінону.

- вперше реакцією регіоселективного 1,3-диполярного циклоприєднання в умовах купрум(І)-каталізованої реакції 1(2)-азидо- та 1,4(1,5)-діазидо-9,10-антрахінонів і ряду алкінів одержано нові похідні 1,2,3-триазолів 9,10-антрахінону. Встановлено, що продуктами реакції циклоприєднання 1,4(1,5)-діазидо-9,10-антрахінонів до є нові біс- та монотриазольні похідні 9,10-антрахінону.

- запропоновано зручний метод синтезу нової гетероциклічної антра[1,2-*d*][1,2,3]триазин-4,7,12(3*H*)-триону.

У *другому розділі* представлено результати досліджень біологічної активності нових функціоналізованих похідних 1(2)-аміно-9,10-антрахінонів. Біологічна активність нових була досліджена в двох напрямках: з використанням підходів *in silico* у визначенні напрямків досліджень біологічної активності (*PASS Online*) та експериментальними дослідженнями *in vitro*.

Результати *in silico* біологічного скринінгу з використанням програм *PASS Online* показали перспективність експериментальних досліджень ряду синтезованих нових функціоналізованих похідних 1(2)-аміно-9,10-антрахінонів, перш за все, на антибактеріальну, протигрибкову, антиоксидантну, антитромбоцитарну, антивірусну, протисудомну, тирозинпротеїнкіназну та протипухлинну активності.

На основі результатів дослідження *протимікробної активності* було визначено, що введення амінокислотного та ацилгетероциклічного фрагментів в 9,10-антрахінонове кільце надає антимікробних властивостей синтезованим сполукам. Серед амінокислотних похідних 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду та гетероциклічних похідних 2-карбонілізотіоціанат-9,10-антрацендіону виявлені речовини з високою бактерицидною дією стосовно штамів бактерій *Staphylococcus aureus* 209-*P* (МБсК=15.6 мкг/мл) і *Mycobacterium luteum* B-917 (МБсК=7.8-31.2 мкг/мл) та фунгіцидною активністю по відношенню до грибів *Candida tenuis* VKM Y-70 (МФсК=15.6-31.2 мкг/мл) та *Aspergillus niger* VKM F-1119 (МФсК=1.9-31.2 мкг/мл). Для антра[1,2-*d*][1,2,3]триазин-4,7,12(3*H*)-трионів у концентрації 1 мкг/мл або нижче показано їх інгібуючий вплив на *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 та *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228.

Дослідження *антиоксидантної активності* методом CUPRAC (препарат порівняння тролокс) встановлено, що три дитіокарбамати за показниками коефіцієнта антиоксидантної активності ТЕАС перевищують тролокс і становлять 1.41, 1.23 та 1.12, відповідно. Для двох сполук ТЕАС коефіцієнт знаходиться в межах дії препарату порівняння, складаючи 0.97 та 0.91.

У результаті дослідження **антитромботичної активності** дитіокарбаматних похідних 9,10-антрахінону було виявлено дві сполуки, які виявляють високу антиагрегаційну активність в дослідах *in vitro* на плазмі, збагаченій тромбоцитами крові кроля, з IC_{50} в межах 15-30 мкМ для аденозиндифосфат-залежної агрегації та 10-20 мкМ для агрегації, індукованої арахідоновою кислотою.

Дослідження **впливу на активність мембранозв'язаних тирозинових протеїнкіназ** нових функціоналізованих похідних 1(2)-аміно-9,10-антрахінонів показали, що похідні з тіосечовинним, амінокислотним, тіазольним та триазольним фрагментами спричиняють інгібуючий ефект на активність мембранозв'язаних тирозинових протеїнкіназ у межах 20-82 %.

Тестування **антивірусної активності** показали, що найбільшим противірусним потенціалом себе зарекомендували 9,10-антрахіноніл-дитіокарбамати по відношенню до штамів вірусу герпесу простого 1 (*HSV-1/US*) і 2 типу (*HSV-2/BH*), з показником $EC_{50}=60-70$ мкг/мл. Також були проведені дослідження щодо культур клітин *Raji* ($EC_{50}<0.5$ мкг/мл) та *B95-8* ($CC_{50}=0.01$ мкмоль), які містять геном вірусу Епштейна-Барра (ВЕБ).

Дослідження **протисудомної дії** функціоналізованих похідних аміноантрахінонів з використанням коразолового тесту виявило (антрахінон-1-іл)піролідиндитіокарбамат з протисудомним ефектом у короткі (3 і 6 год) і тривалі (24 год) періоди у порівнянні з іншими дослідженими сполуками.

Експериментальними дослідженнями **протиракової активності** визначено перспективні дитіокарбаматні похідні 9,10-антрахінону з цитотоксичним впливом на лінію ракових клітин молочної залози *MCF7* в межах $GI_{50}=1.40-1.52$ мкмоль.

Визначення **гострої токсичності** (LD_{50}) перспективних сполук на дорослих мишах-самцях показало, що LD_{50} при пероральному введенні сполук перевищує 1000 мг/кг, що дозволяє віднести їх до помірнотоксичних речовин.

Таким чином, на основі даних експериментальних досліджень біологічної активності нових 1(2)-функціоналізованих похідних 9,10-антрахінону визначені «сполуки-хіти» з антимікробною, антиоксидантною,

антитромбоцитарною, протеїнтирозинкіназною, антивірусною та протипухлинною дією.

Практична значимість. Дана наукова робота відображає методологію синтезу нових функціоналізованих аміноантрахінонів, результати якої є корисними як для теоретичної органічної хімії, так і для медичної хімії з метою пошуку та розробки нових біологічно активних сполук. Запропоновано новий метод *N*-ацилювання аміно- та діаміно-9,10-антрахінонів в системі сильна карбонова кислота–тіоціанат амонію. Розроблено зручні препаративні методики одержання нових функціоналізованих сполук на основі 1(2)-аміно-9,10-антрахінонів та їх похідних, що дало можливість здійснити цілеспрямований дизайн нових біологічно активних речовин. Експериментальним біологічним скринінгом серед синтезованих нових сполук виявлені речовини з високою бактерицидною, фунгіцидною, антиоксидантною, тирозинкіназною, антитромбоцитарною, антивірусною, протипухлинною активностями, що прогнозувалися віртуальним скринінгом. Виявлені залежності між структурою та активністю, що може бути використане для дизайну «лікоподібних» молекул.

Кількість публікацій за темою: 29 статей, опублікованих у закінченій формі не менше ніж за рік до їх висунення, з них 19 статей у міжнародних журналах, що містяться у базі даних Scopus та/або Web of Science [1-19]. Згідно бази даних Web of Science загальна кількість цитування публікацій складає 117, *h*-індекс = 7; бази даних Scopus – 115, *h*-індекс = 7; бази даних Google scholar – 268, *h*-індекс = 11.

Асистент кафедри технології біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології Національного університету

“Львівська політехніка”

В. І. Зварич

Перелік наукових публікацій претендента:

1. Synthesis and investigation of antioxidant activity of the dithiocarbamates derivatives of 9,10-anthracenedione / **V. Zvarych**, M. Stasevych, V. Lunin, N. G. Deniz, C. Sayil, M. Ozyurek, K. Guclu, M. Vovk, V. Novikov // *Monatshefte für Chemie*. – 2016. – Vol. 147, № 12. – P. 2093–2101.
2. Computer-aided prediction and cytotoxicity evaluation of somedithiocarbamates of 9,10-anthracenedione as new anticancer agents / M. Stasevych, **V. Zvarych**, V. Lunin, N. G. Deniz, Z. Gokmen, O. Akgun, E. Ulukaya, V. Poroikov, T. Glorizova, V. Novikov // *SAR and QSAR in environmental research*. – 2017. – Vol. 28 (5). – P. 355–366.
3. Novel anthraquinone-based derivatives as potent inhibitors for receptor tyrosine kinases / M. Stasevych, **V. Zvarych**, V. Lunin, T. Halenova, O. Savchuk, O. Dudchak, M. Vovk, V. Novikov // *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2015. – Vol. 77, № 5. – P. 634–637.
4. Synthesis of (1H-pyrrol-1-yl)anthracene-9,10-diones / **V. I. Zvarych**, M. V. Stasevych, V. V. Lunin, M. V. Vovk, V. P. Novikov // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2016. – Vol. 52. – P. 421–423.
5. Computerized Prediction, Synthesis, and Antimicrobial Activity of New Amino-Acid Derivatives of 2-Chloro-N-(9,10-Dioxo-9,10-Dihydroanthracen-1-Yl)Acetamide / **V. I. Zvarych**, M. V. Stasevych, O. V. Stanko, E. Z. Komarovskaya-Porokhnyavets, V. V. Poroikov, A. V. Rudik, A. A. Lagunin, M. V. Vovk, V. P. Novikov // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2014. – Vol. 48(9). – P. 584–588.
6. Synthesis of N-benzoyl-N'-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl)-thioureas and quantum-chemical analysis of the reaction passing / M. Stasevych, **V. Zvarych**, R. Musyanovych, V. Novikov, M. Vovk // *Chemistry and Chemical Technology*. – 2014. – Vol. 8, № 2. – P. 135–140.
7. Synthesis of 2-(N-benzoylimino)-N-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl)thiazoles / Stasevych M. V., **Zvarych V. I.**, Stan'ko O. V., Vovk M. V., Novikov V. P. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2014. – Vol. 49. – P. 1831–1833.
8. 9,10-Anthaquinone dithiocarbamates as promising pharmaceutical agents with pleiotropic action: computer prediction of biological activity and experimental validation / M. V. Stasevich, **V. I. Zvarich**, V. P. Novikov, S. D. Zagorodnya, O. Yu. Povnitsa, M. A. Chaika, M. V. Nesterkina, I. A. Kravchenko, D. S. Druzhilovskiy, V. V. Poroikov // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2020. – Vol. 53, № 10. – P. 905–913
9. Synthesis, investigation of antimicrobial and antioxidant activity of anthraquinonylhydrazones / M. Stasevych, **V. Zvarych**, V. Lunin, N. Kopak, O. Komarovska Porokhnyavets, N. G. Deniz, C. Sayil, M. Ozyurek, K. Guclu, M. Vovk, V. Novikov // *Monatshefte für Chemie*. – 2018. – P. 1111–1119.
10. Synthesis of pyrazole and tetrazole derivatives of 9,10-anthraquinonylhydrazones / M. V. Stasevych, **V. I. Zvarych**, V. V. Lunin, S. V. Khomyak, M. V. Vovk, V. P. Novikov // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2017. – Vol. 53, № 8. – P. 927–929.
11. Amino acid derivatives of 2-chloro-N-(9,10-dioxy-9,10-dihydroanthracen-1-yl)acetamide / **V. I. Zvarych**, M. V. Stasevych, O. V. Stan'ko, R. Y. Musyanovych, V. P. Novikov // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – Vol. 50. – P. 306–307.
12. Anthra[1,2-d][1,2,3]triazine-4,7,12(3H)-triones as a new class of antistaphylococcal agents: synthesis and biological evaluation / **V. Zvarych**, M. Stasevych, V. Novikov, E. Rusanov, M. Vovk, P. Szweda, K. Grecka, S. Milewski // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24, № 24, 4581.
13. Platelet aggregation under the influence of some dithiocarbamate derivatives of 9,10-anthracenedione / T. I. Halenova, I. V. Nikolaeva, M. V. Stasevych, **V. I. Zvarych**, V. V. Lunin, V. P. Novikov, O. M. Savchuk // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. – 2017. – Vol. 8(1). – P. 1626–1632.
14. Synthesis of 9,10-Anthracenedione Diethyldithiocarbamates / **V. I. Zvarych**, M. V. Stasevych, V. V. Lunin, M. V. Vovk, V. P. Novikov // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2016. – Vol. 86, No. 12. – P. 2699–2701.

15. Convenient synthesis of 1-hydrazinylanthracene-9,10-diones / M. V. Stasevych, **V.I. Zvarych**, V. V. Lunin, M. V. Vovk, V. P. Novikov // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2017. – Vol. 53 (3). – P. 468–469.
16. The new 1,2,3-triazolylantracene-9,10-diones: synthesis and computer bioactivity screening / M. Stasevych, **V. Zvarych**, V. Lunin, M. Vovk, V. Novikov // Chemistry and Chemical technology. – 2017. – Vol. 11 (1). – P. 1–9.
17. Proton-initiated conversion of dithiocarbamates of 9,10-anthracenedione / M. Stasevych, **V. Zvarych**, S. Khomyak, V. Lunin, N. Kopak, V. Novikov, M. Vovk // Chemistry and Chemical Technology. – 2018. – Vol. 12, № 3. – P. 300–304
18. Amidoxime-functionalized (9,10-dioxoanthracen-1-yl)hydrazones / M. Stasevych, **V. Zvarych**, V. Novikov, M. Vovk // Chemistry and Chemical Technology. – 2019. – Vol. 13, № 4. – P. 417–423.
19. Arylation of pyridine with 9,10-dioxoanthracenyl-1(2)-diazonium hydrosulfates / M. V. Stasevych, **V. I. Zvarych**, V. V. Lunin, N. A. Kopak, V. P. Novikov, I. I. Chernobaev, M. V. Vovk // Russian Journal of General Chemistry. – 2018. – Vol. 88, № 4. – P. 836–838.
20. Synthesis of new derivatives of 2-acylisothiocyanate of 1-nitro-9,10-anthraquinone with antimicrobial activity / **V. I. Zvarych**, R. Ya. Musyanovych, V. G. Chervetsova, O. Z. Komarovska-Porokhnyavets, M. V. Stasevych, V. P. Novikov // Вісник Національного університету „Львівська політехніка”, Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2013. – № 761. – С. 120–127.
21. Гуанідинові похідні N-[(9,10-антрахінон-1-іл)карбо-мотіоїл]бензаміду / **В. І. Зварич**, О. В. Станько, О. О. Дудчак, М. В. Стасевич, В. П. Новіков // Вісник Національного університету „Львівська політехніка”, Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2014. – № 787. – С. 212–217.
22. N-Acylation of amino-9,10-anthraquinones by system of strong carboxylic acid – ammonium thiocyanate / **V. I. Zvarych**, M. V. Stasevych, V. V. Lunin, V. P. Novikov, M. V. Vovk // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2015. – Т. 13, вип. 2 (50). – С. 35–40.
23. Synthesis of New 1,5-substituted tetrazoles based on N-benzoyl-N'-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracenyl)thioureas / **V.I. Zvarych**, V.V. Lunin, M.V. Stasevych // Вісник Національного університету „Львівська політехніка”, Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2015. – № 812. – С. 192–196.
24. Особливості тиоціанування 2-хлоро-N-(9,10-діоксо-9,10-дигідро-антрацен-1(2)-іл)ацетамідів та продукти їх перетворення / М.В. Стасевич, **В.І. Зварич**, В.В. Лунін, М.В. Вовк, В.П. Новіков // Вісник Національного університету „Львівська політехніка”, Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2016. – № 841. – С. 241–248.
25. Синтетичний потенціал та біологічна дія 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів і їх функціональних похідних / М. В. Стасевич, **В. І. Зварич**, В. В. Лунін, В. П. Новіков, М. В. Вовк // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2017. – Т. 15, вип. 2 (58). – С. 3–26.
26. Прогнозування *in silico* біологічної активності перифункціоналізованих похідних аміно-9,10-антрацендіонів / М. В. Стасевич, **В. І. Зварич**, В. В. Лунін, Н. А. Копак, В. П. Новіков // Вісник Національного університету „Львівська політехніка”, Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2017. – № 868. – С. 203–215.
27. Комп'ютерне прогнозування та верифікація антиоксидатної активності екзофункціоналізованих похідних 9,10-антрахінону / М. В. Стасевич, **В. І. Зварич**, Д. Р. Спрейс, О. С. Яремкевич // Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2019. – Т. 2, № 1. – Р. 83–91.
28. Комп'ютерне прогнозування під час пошуку нових антитромбоцитарних агентів з антиоксидантним ефектом серед сульфуровмісних похідних 9,10-антрахінону / М. В. Стасевич, **В. І. Зварич**, В. П. Новіков // Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2019. – Т. 2, № 2. – Р. 115–121.

29. Synthetic potential of 9,10-anthraquinonyldiazonium salts / M. V. Stasevych, **V. I. Zvarych**, V. P. Novikov, M. V. Vovk // Український хімічний журнал. – 2020. – Т. 86, № 9. – С. 55–72.