



Д.Я. Гаврилюк, С.В. Хирков, В.В. Атаманюк, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик

Синтез і протівірусна активність неконденсованих систем з тiazолідиновим, піразоліновим та ізатиновим фрагментами у молекулах

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Ключові слова: 4-тіазолідинони, піразоліни, антивірусна активність, молекулярний докінг.

Ключевые слова: 4-тиазолидиноны, пиразолины, противовирусная активность, молекулярный докинг.

Key words: 4-thiazolidinones, pyrazolines, antiviral activity, molecular docking.

На основі реакцій [2+3]-циклоконденсації, амінолізу та конденсації Кньювенегеля здійснено синтез нових 2(4)-піразолініл-4(2)-тіазолідинонів і проведено скринінг протівірусної активності *in vitro*, що обґрунтовано результатами попередніх досліджень структурно споріднених похідних 4-тіазолідинону. Спрямована хімічна модифікація сполук сприяла значному потенціюванню дії та розширенню векторів протівірусної активності в порівнянні з раніше описаними похідними 4-тіазолідинону з піразоліновим фрагментом. На основі детального аналізу отриманих результатів ідентифіковано високоактивні сполуки щодо вірусів грипу та окреслено ряд закономірностей у контексті «структура-протівірусна активність». З використанням *in silico* методу молекулярного докінгу встановлено ймовірний механізм реалізації протигрипозної активності сполук-хітів.

На основе реакций [2+3]-циклоконденсации, аминолита и конденсации Кньювенегеля осуществлен синтез новых 2(4)-пиразолинил-4(2)-тиазолидинонов, а также проведен скрининг противовирусной активности *in vitro*, что обосновано результатами предыдущих исследований структурно родственных производных 4-тиазолидинона. Направленная химическая модификация соединений способствовала значительному потенцированию действия и расширению векторов противовирусной активности по сравнению с ранее описанными производными 4-тиазолидинона с пиразолиновым фрагментом. На основе детального анализа полученных результатов идентифицированы высокоактивные соединения по отношению к вирусам гриппа и обозначен ряд закономерностей в контексте «структура-противовирусная активность». С использованием *in silico* метода молекулярного докинга установлен вероятный механизм реализации протигриппозной активности соединений-хитов.

Based on the [2+3]-cyclocondensation, aminolysis, and Knoevenagel condensation the synthesis of new 2(4)-pyrazoline-4(2)-thiazolidinones as well as screening of antiviral activity *in vitro* have been performed, that justified by the results of previous studies of structurally related 4-thiazolidinone derivatives. The directed chemical modification of compounds contributed to a significant action potentiation and the expansion of the vectors of antiviral activity compared with the previously described 4-thiazolidinone derivatives with pyrazoline fragment. Based on a detailed analysis of the results the highly active compounds on influenza viruses have been identified and SAR analysis has been carried out. The probable mechanism of anti-influenza activity of the hit-compounds have been proposed using *in silico* methods - molecular docking.

Одним із актуальних і перспективних напрямків фармакологічних досліджень гетерилзаміщених тiazолідинонів є пошук потенційних протівірусних агентів. Так, серед тiazолвмісних 4-тіазолідонів ідентифіковано перспективний анти-ВІЛ агент з показником ефективної концентрації $EC_{50} = 0,26$ мкМ та низькими показниками цитотоксичності [1]. Названу активність також проявляють неконденсовані системи, що поєднують тiazолідиновий і піридиновий [2–4] чи піримідиновий [5–7] цикли. Крім того, для цієї групи сполук ідентифіковано ефективність щодо вірусів гепатиту С [8], Tabacco Mosaic [9], Vesicular stomatitis [10] тощо. Попередні дослідження дозволили встановити групову ефективність піразолінзаміщених тiazолідинонів стосовно вірусів грипу та коронавірусу SARS [11]. Тому спрямований пошук нових протівірусних засобів серед

зазначених неконденсованих систем є перспективним та обґрунтованим.

Мета роботи

Синтезувати, вивчити протівірусну активність *in vitro*, встановити закономірності кореляції «структура-активність» і провести *in silico* докінгові дослідження нових 2(4)-піразолінвмісних 4(2)-тіазолідинонів.

Матеріали і методи дослідження

Для вивчення протівірусної дії отримано піразолініл-тіазолідинони 1.1–1.38 (рис. 1, схема 1), 2.1–2.7 (рис. 2, схема 2), 3.1–3.9 [12] і 4.1–4.17 [13,14]. Протівірусну активність синтезованих сполук вивчали методом високоефективного біологічного скринінгу в рамках міжнародної наукової програми AACF (Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility) Національного інституту алергічних та інфекційних хвороб (Бетезда, Меріленд, США) [15].

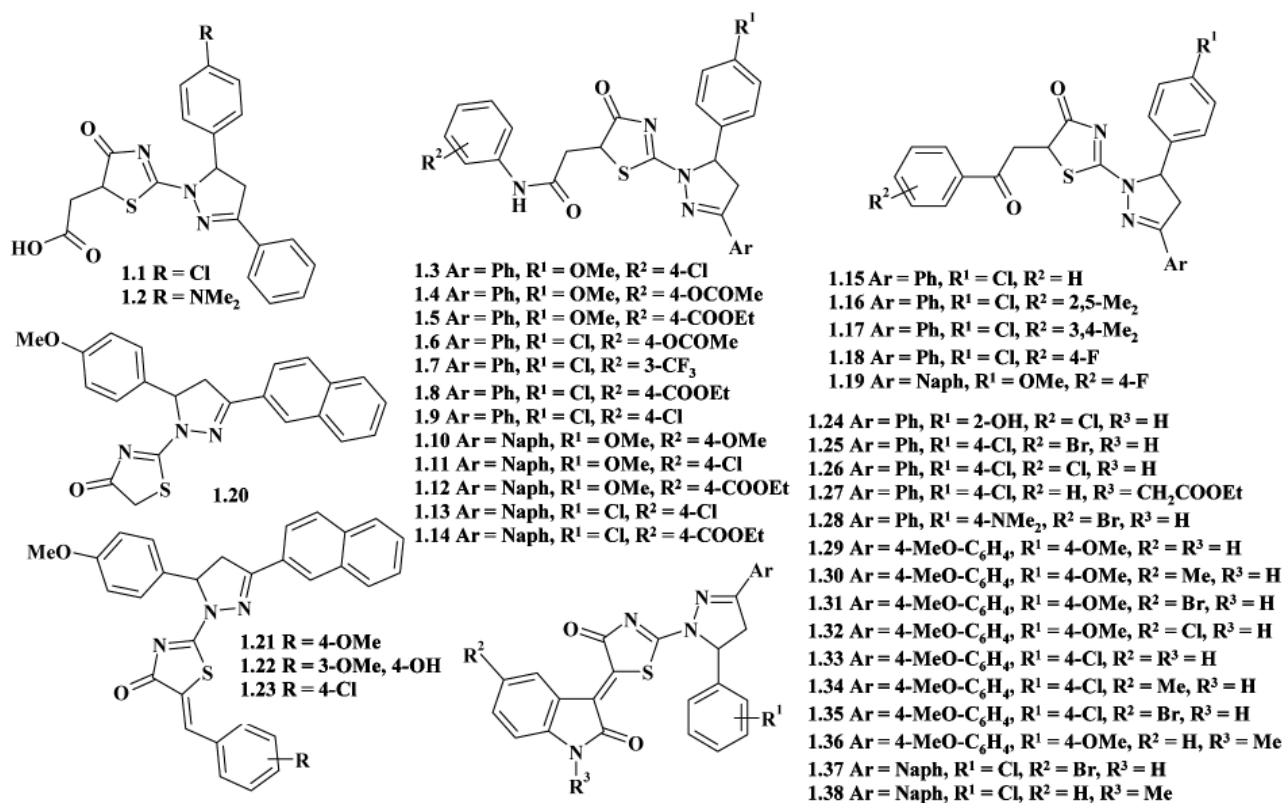


Рис. 1. 4-Тiazолідинони з піразоліновим фрагментом у 2 положенні.

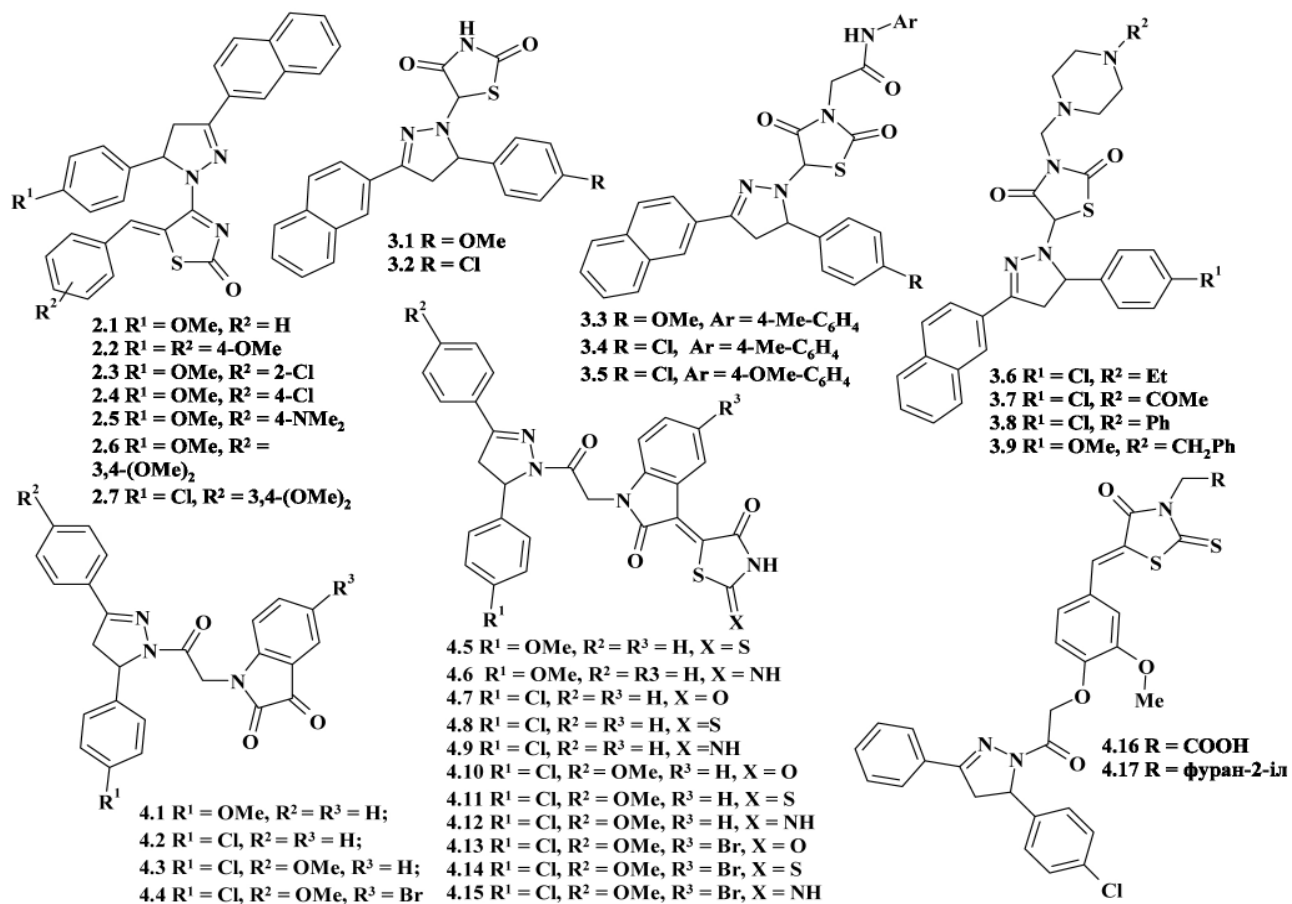


Рис. 2. 4- та 5-Піразолінзаміщені тiazолідинони та неконденсовані системи з тiazолідиновим, піразоліновим та ізатиновим фрагментами.

Молекулярний докінг [16,17] проведено з використанням програмного пакету *OpenEye* [18], що включає програми *Fred Receptor*, *Flipper*, *Babel*, *Omega2* та *Fred*. Вивчено піразолінзаміщені тiazолідини з встановленою противірусною дією та інші похідні 4-тіазолідину (з кодом *Les* в табл. 6), синтезовані нашою групою. Для структур розраховано скорингові функції *Chemgauss2*, *Chemscore*, *Chemgauss3*, *PLP*, *Screenscore*, *Shapegauss*, *CGO*, *CGT*, *OEChemscore* і *Consensus*, що оцінюють певні характеристики комплексу ліганд-протеїн і вказують на можливість їх зіставлення.

Результати та їх обговорення

[2+3]-Циклоконденсацією [11] 3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-карботіоамідів з малеїновим ангідридом, арилмалеїнімідами та β-ароїлакриловими кислотами отримано 2-піразолін-4-тіазолідинон-5-оцтові кислоти **1.1–1.2**, їх аміди **1.3–1.14** та 2-[3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл]-5-(2-оксо-2-арилетил)-тіазол-4-они **1.15–1.19**, а взаємодією з монохлороцтовою кислотою

чи в умовах одnoreакторної («one-pot») реакції з монохлороцтовою кислотою та ароматичними альдегідами чи ізатинами – 5-незаміщений тiazолідинон **1.20** чи 5-іліденпохідні **1.21–1.38**, відповідно до схеми 1.

5-(4-Метокси(хлоро)феніл)-3-нафтален-2-іл-4,5-дигідро-1*H*-піразолі [19] при взаємодії з 4-тіоксо-2-тіазолідином утворюють метиленактивні 4-(5-(4-метокси(хлоро)феніл)-3-нафтален-2-іл-4,5-дигідро-1*H*-піразол-1-іл)-1,3-тіазол-2-они, що використано для синтезу серії 5-ариліденпохідних **2.1–2.7** в умовах реакції Кньюенагеля з ароматичними альдегідами (рис. 2, схема 2). Структуру синтезованих сполук підтверджено спектрами ¹H та ¹³C ЯМР.

Дослідження противірусної активності здійснювали з використанням стандартних методик на віруси грипу (*FluA* та *FluB*), коронавірус SARS, Такарібе (*Tacaribe*), вірус денге (*Dengue*, тропічної лихоманки), вірус лихоманки Ріфт-Валлі (*Rift Valley Fever Virus*), респіраторний синцитіальний вірус (*Respiratory Syncytial Virus*), вірус коров'ячої віспи (*Vaccinia*) та вірус венесуельського кінського енцефаліту (*Venezuelan Equine Encephalitis Virus*).

Схема 1

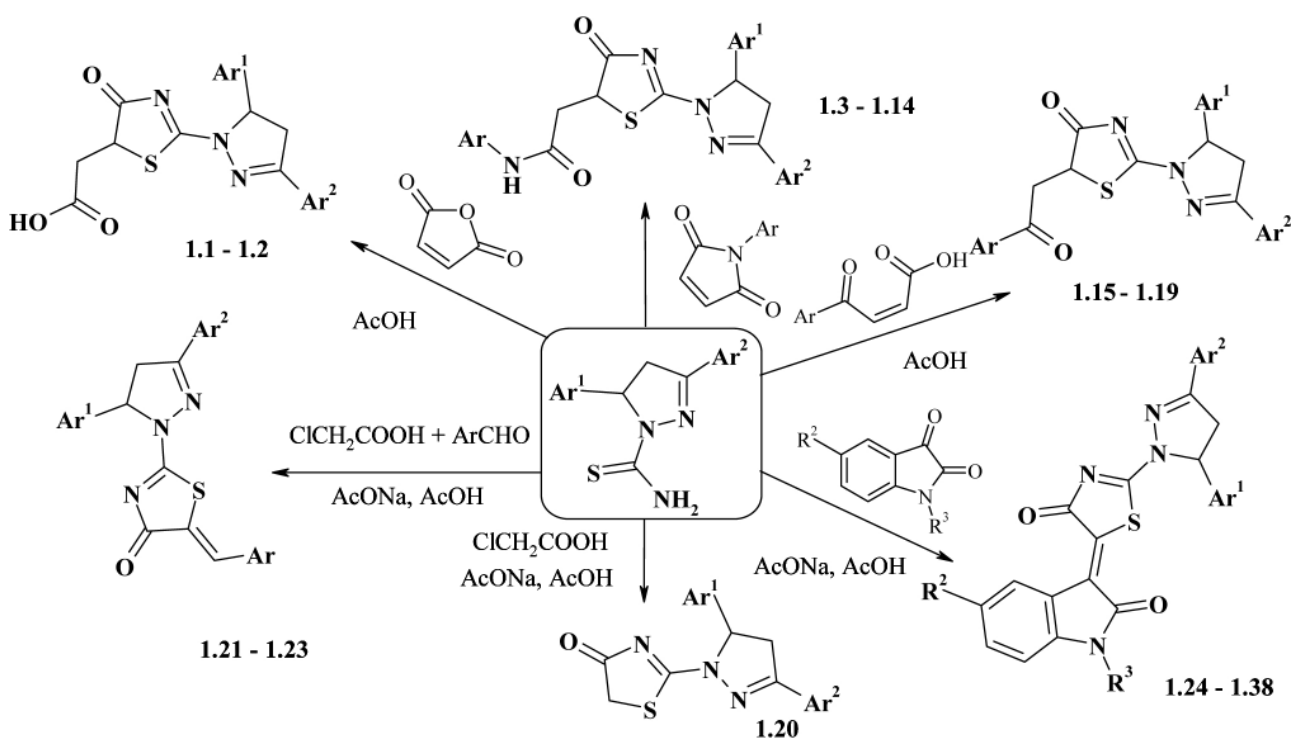
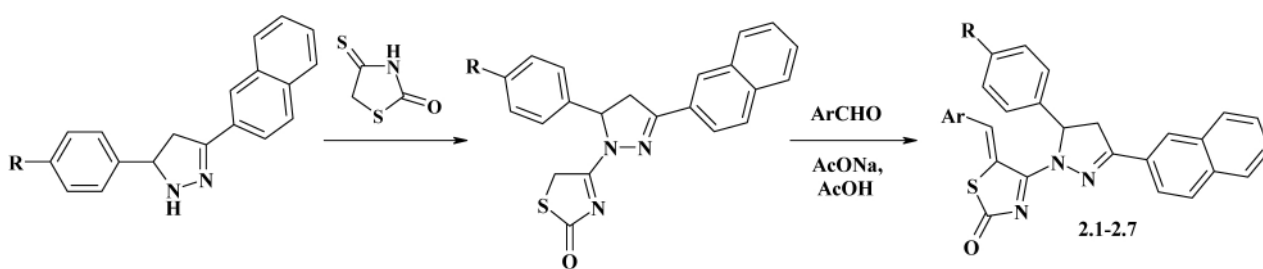


Схема 2



Таблиця 1

Протівірусна активність щодо грипу А Н1N1 штаму (California/07/2009)

Сполука	Метод	EC ₅₀	CC ₅₀	SI	Сполука	Метод	EC ₅₀	CC ₅₀	SI	Сполука	Метод	EC ₅₀	CC ₅₀	SI
1.3	NR	28	> 100	> 3,6	1.24*	NR	21	46	2,2	3.2	NR	3,2	3,5	1,1
1.4	NR	32	> 100	> 3,1	1.27	V	32	> 100	> 3,1	3.4	V	14	> 100	> 7,1
1.6	V	18	> 100	> 5,6	1.27	NR	32	> 100	> 3,1	3.4	NR	40	> 100	> 2,5
1.6	NR	33	45	1,4	1.28	V	5	12	2,4	3.5	V	40	> 100	> 2,5
1.8	NR	36	> 100	> 2,8	1.28	NR	3,7	13	3,5	3.5	NR	68	> 100	> 1,5
1.10	V	48	> 200	> 4,2	1.29	V	2,6	> 50	> 19	4.4	V	32	56	1,8
1.10	NR	43	> 200	> 4,7	1.29	NR	5,4	> 50	> 9,3	4.6	V	32	> 100	> 3,1
1.10*	V	15	> 200	> 13	1.29*	NR	55	> 100	> 1,8	4.6	NR	37	> 100	> 2,7
1.10*	NR	19	> 200	> 11	1.30	NR	28	> 100	> 3,6	4.10	V	32	68	2,1
1.12	V	56	> 100	> 1,8	1.32	V	16	16	1	4.12	V	32	> 100	> 3,1
1.12	NR	71	> 100	> 1,4	1.32	NR	12	18	1,5	4.12	NR	32	> 100	> 3,1
1.13	V	0,14	2,4	17	1.33	V	12	> 50	> 4,2	4.14	NR	43	> 100	> 2,3
1.13	NR	0,15	1,5	10	1.33	NR	16	> 50	> 3,1	4.15	V	32	> 100	> 3,1
1.13*	V	16	> 100	> 6,3	1.37	NR	47	> 100	> 2,1	4.15	NR	44	> 100	> 2,3
1.13*	NR	14	42	3	2.1	V	32	> 100	> 3,1	4.16	V	2,9	> 50	> 17
1.20	V	3,7	> 100	> 27	2.1	NR	87	> 100	> 1,1	4.16	NR	10	> 50	> 5
1.20	NR	7,3	38	5,2	2.2	V	32	> 100	> 3,1	4.16*	V	5,7	7,2	1,3
1.20*	V	5,3	110	21	2.2	NR	41	> 100	> 2,4	4.16*	NR	7	38	5,4
1.20*	NR	6,4	17	2,7	2.4	V	32	> 100	> 3,1	4.17	V	1,8	> 50	> 28
1.22	V	32	> 100	> 3,1	2.4	NR	24	> 100	> 4,2	4.17	NR	4,9	> 50	> 10
1.23	V	56	> 100	> 1,8	2.5	V	34	> 100	> 2,9	4.17*	V	19	> 100	> 5,3
1.24	V	7,9	100	13	2.7	NR	56	> 100	> 1,8	4.17*	NR	22	> 100	> 4,5
1.24	NR	3,2	32	10	3.1	V	3,2	28	8,8					
1.24*	V	38	77	2	3.1	NR	7,1	39	5,5					

Примітка: * – результати повторного незалежного тестування.

Таблиця 2

Протівірусна активність щодо вірусу грипу А Н3N2 (штам Perth/16/2009)

Сполука	Метод	EC ₅₀	CC ₅₀	SI	Сполука	Метод	EC ₅₀	CC ₅₀	SI	Сполука	Метод	EC ₅₀	CC ₅₀	SI
1.3	NR	29	> 100	> 3,4	2.4	NR	73	> 100	> 1,4	4.4	NR	21	44	2,1
1.6	NR	31	59	1,9	2.5	V	29	> 100	> 3,4	4.5	NR	55	> 100	> 1,8
1.7	V	3,8	24	6,3	2.5	NR	29	> 100	> 3,4	4.6	V	18	> 100	> 5,6
1.7	NR	46	> 100	> 2,2	2.7	V	58	> 100	> 1,7	4.6	NR	16	> 100	> 6,3
1.10	NR	30	> 100	> 3,3	2.7	NR	32	> 100	> 3,1	4.7	NR	40	> 100	> 2,5
1.20	NR	3,2	3,5	1,1	3.1	V	3,2	28	8,8	4.8	NR	46	> 100	> 2,2
1.22	V	24	26	1,1	3.1	NR	3,2	12	3,8	4.9	V	27	> 100	> 3,7
1.22	NR	27	> 100	> 3,7	3.2	V	3,2	3,2	1	4.9	NR	6	> 100	> 17
1.24	V	100	> 100	> 1	3.2	NR	2,9	3	1	4.9*	V	6,8	> 100	> 15
1.24	NR	32	49	1,5	3.3	V	32	32	1	4.9*	NR	6,8	> 100	> 15
1.25	NR	45	> 100	> 2,2	3.3	NR	19	> 100	> 5,3	4.10	NR	35	> 100	> 2,9
1.27	V	32	> 100	> 3,1	3.4	V	19	> 100	> 5,3	4.12	V	18	100	5,6
1.27	NR	32	> 100	> 3	3.4	NR	19	81	4,3	4.12	NR	17	100	5,9
1.29	NR	30	> 100	> 3,3	3.5	V	32	32	1	4.13	NR	28	64	2,3
1.32	V	32	> 100	> 3,1	3.5	NR	19	> 100	> 5,3	4.14	NR	35	> 100	> 2,9
1.32	NR	49	> 100	> 2	3.5*	V	11	> 100	> 9,1	4.15	V	67	> 100	> 1,5
1.30	NR	30	> 100	> 3,3	3.5*	NR	28	> 100	> 3,6	4.15	NR	63	> 100	> 1,6
2.1	V	56	> 100	> 1,8	3.9	V	3,2	3,2	1	4.16	V	32	> 100	> 3,1
2.1	NR	56	> 100	> 1,8	3.9	NR	3,2	3,4	1,1	4.17	V	32	32	1
2.3	V	50	> 100	> 2	4.2	V	12	32	2,7	4.17	NR	5,3	> 100	> 19
2.3	NR	50	> 100	> 2	4.2	NR	5,3	> 100	> 19	4.17*	NR	15	> 100	> 6,7
2.4	V	32	32	1	4.4	V	10	32	3,2					

Примітка: * – результати повторного незалежного тестування.

У результаті скринінгу встановлено групову активність похідних до вірусу грипу А Н1N1, адже для 35 речовин індекс селективності (SI) знаходився в діапазоні 1÷>28. Для 2-піразолінзаміщених-4-тіазолідинонів (сполуки **1.1–1.38**) оправдано є заміна фенільного радикалу в положенні 3 піразолінового циклу на нафтильний, що дозволило значно підвищити противірусний ефект гетероциклів [11]. Так, сполука **1.20** проявила високу ефективність і низьку цитотоксичність (SI>27) щодо штаму California/07/2009 (табл. 1), водночас, похідні

1.10 (SI=>11÷>13) та **1.13** (SI=10÷>17) виявились значно активнішими порівняно зі структурно близькими **1.3–1.9**. Загалом для амідів 2-піразолін-4-тіазолідинон-5-оцтових кислот **1.3–1.14** характерний вищий противірусний ефект порівняно з відповідними кислотами **1.1–1.2** та 5-(2-оксо-2-арилетил)-похідними (**1.15–1.19**). Введення арил(гетерил)іденового фрагменту в положення 5 тіазолідинового циклу (**1.21–1.23**) не призвело до бажаного потенціювання дії, однак серед 2-піразолінзаміщених-4-тіазолідинонів з ізатининовим фрагментом (**1.24–1.38**)

Таблиця 3

Противірусна активність щодо грипу А Н5N1 (штам Vietnam/1203/2004H)

Сполука	Метод	EC ₅₀	CC ₅₀	SI	Сполука	Метод	EC ₅₀	CC ₅₀	SI	Сполука	Метод	EC ₅₀	CC ₅₀	SI
1.1	V	32	> 100	> 3,1	1.29*	NR	9,5	> 100	> 11	4.2	V	3,2	32	10
1.1	NR	32	> 100	> 3,1	1.30	V	32	> 100	> 3,1	4.2	NR	3,2	> 100	> 31
1.3	V	17	> 100	> 5,9	1.30	NR	32	> 100	> 3,1	4.2*	V	43	> 100	> 2,3
1.3	NR	35	> 100	> 2,9	1.32	V	32	32	1	4.2*	NR	46	> 100	> 2,2
1.4	V	32	34	1,1	1.33	V	32	> 100	> 3,1	4.5	NR	30	> 100	> 3,3
1.4	NR	57	> 100	> 1,8	1.33	NR	32	> 100	> 3,1	4.6	V	32	32	1
1.6	NR	21	29	2,6	1.34	V	32	> 100	> 3,1	4.6	NR	2,8	> 100	> 36
1.7	V	2,7	16	5,9	1.34	NR	32	> 100	> 3,1	4.6*	V	7,2	75	10
1.7	NR	8,3	>100	> 12	1.36	V	32	> 100	> 3,1	4.6*	NR	22	> 100	> 4,5
1.7 S	V	4,7	44	9,4	1.36	NR	32	> 100	> 3,1	4.7	NR	38	> 100	> 2,6
1.7 S	NR	5,7	66	12	1.38	NR	53	>100	> 1,9	4.8	V	32	32	1
1.8	V	24	32	1,3	2.1	NR	40	> 100	> 2,5	4.8	NR	32	83	2,6
1.8	NR	62	> 100	> 1,6	2.2	NR	60	> 100	> 1,7	4.9	V	32	32	1
1.10	NR	38	> 100	> 2,6	2.4	V	10	32	3,2	4.9	NR	3,7	> 100	>27
1.11	V	32	> 100	> 3,1	2.4	NR	39	>100	> 2,6	4.9*	V	23	> 100	> 4,3
1.12	V	32	> 101	> 3,1	2.5	V	3,2	3,8	1,2	4.9*	NR	25	> 100	> 4
1.13	V	3,2	3,2	1	2.5	NR	33	> 100	> 3	4.10	V	1,9	5,7	3
1.13	NR	3,2	5	1,6	2.6	V	3,2	8,7	2,7	4.10	NR	5	77	15
1.14	V	3,2	32	10	2.7	V	36	> 100	> 2,8	4.10*	V	17	100	5,90
1.14	NR	28	>100	> 3,6	2.7	NR	32	> 100	> 3,1	4.10*	NR	18	>100	> 5,6
1.14 *	V	23	>100	> 4,3	3.1	V	3,2	15	4,7	4.11	NR	32	> 100	> 3,1
1.14 *	NR	39	>100	> 2,6	3.1	NR	4	12	3	4.12	V	3,2	32	10
1.20	V	16	28	1,8	3.2	V	3,2	3,2	1	4.12	NR	3,2	> 100	> 31
1.20	NR	3,9	6,2	1,6	3.2	NR	3	3,9	1,3	4.12*	V	21	80	3,8
1.22	V	68	> 100	> 1,5	3.3	V	32	> 100	> 3,1	4.12*	NR	22	> 100	> 4,5
1.22	NR	36	> 100	> 2,8	3.3	NR	32	> 100	> 3,1	4.13	V	9,8	9,8	1
1.24	V	3,2	3,2	1	3.4	V	32	32	1	4.13	NR	2,8	48	17
1.24	NR	7,7	42	5,5	3.4	NR	27	> 100	> 3,7	4.13*	V	63	>100	> 1,6
1.25	V	3,20	3,20	1	3.5	V	32	32	1	4.13*	NR	46	>100	> 2,2
1.26	V	32	> 100	> 3,1	3.5	NR	12	> 100	> 8,3	4.14	NR	31	> 100	> 3,2
1.27	NR	16	> 100	> 6,3	3.6	NR	3,3	4,4	1,3	4.15	V	32	32	1
1.28	NR	30	>100	> 3,3	3.7	V	3,2	3,2	1	4.15	NR	31	> 100	> 3,2
1.29	V	3,6	> 100	> 28	3.7	V	3,2	3,2	1	4.16	V	0,32	1	3,1
1.29	NR	11	> 100	> 9,1	3.7	NR	2,3	2,3	1	4.16	NR	13	> 100	> 7,7
1.29*	V	24	> 100	4,2	3.9	V	1,2	3,2	2,7	4.17	V	11	> 100	> 9,1
1.29*	NR	19	> 100	> 5,3	3.9	NR	3,2	3,4	1,1	4.17	NR	37	> 100	> 2,7

Примітка: * – результати повторного незалежного тестування.

слід відзначити сполуки **1.24** ($SI=10 \div 13$) та **1.29** ($SI=>9,3 \div 19$), що проявили ефективне інгібування в концентрації $\leq 5,4$ мкг/мл. Порівнюючи протівірусну активність 5-ариліден-4-піразолін-2-тіазолідинових **2.1–2.7** і ізомерних аналогів **1.21–1.23**, встановлено, що 2- чи 4-розташування піразолінового циклу не має суттєвого впливу на прояв активності, індекси селективності для зазначених сполук є співвідносними ($SI \approx 3$).

Серед 5-[5-арил-3-нафтален-2-іл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-тіазолідин-2,4-діонів **3.1–3.9** найвищу активність проявили сполуки **3.1** і **3.2** з показниками $EC_{50}=3,2 \div 7,1$ мкг/мл (табл. 1). Встановлено, що введення замісника в 3N положення тiazолідинового циклу зумовило зменшення (**3.4, 3.5**) чи втрату (**3.3, 3.6–3.7**) активності. Заслужують на увагу результати вивчення протівірусної активності піразолін-тіазолідонових кон'югатів, з'єднаних арилметиліденовою лінкерною групою (**4.16**, $SI=17$; **4.17**, $SI=28$). Водночас, піразолінзаміщені ізатини **4.1–4.4** та створені на їх основі 4-тіазолідиони **4.5–4.15** характеризуються незначною протівірусною активністю до штаму California/07/2009 ($SI \approx 3$).

Аналіз результатів (табл. 2) протівірусної активності щодо вірусу грипу АН3N2 (штам Perth/16/2009) свідчить про меншу ефективність похідних тiazолідинону з піразоліновим фрагментом в порівнянні з California/07/2009 (АН1N1). Серед тестованих сполук можна виділити **1.7**,

3.1 та **3.2**, значення EC_{50} яких не перевищувало 10 мкг/мл при співвідносних показниках цитотоксичності, що зумовило низькі значення SI (табл. 2). Варті уваги результати піразолінзаміщеного ізатину **4.2** і 5-піразолінзаміщених тiazолідинових **4.9** і **4.17**, для яких індекс селективності перевищував 15, що зумовлено їх низькою цитотоксичністю. У контексті кореляції «структура-дія» можна відзначити, що конденсація *N*-заміщеного ізатину **4.2** з 2,4-тіазолідиндіоном (сполука **4.7**) та роданіном (**4.8**) призвела до зменшення ефекту. Водночас поєднання піразолінового, 2-оксоіндольного та псевдотіогідантоїнового фрагментів супроводжувалось збереженням активності (**4.9** $SI=>3,7 \div 17$) чи потенціюванням дії, як у випадку сполуки **4.12** ($SI=5,6 \div 5,9$) порівняно з вихідною сполукою **4.3**, що виявилась неактивною ($SI=<1$).

Найвиразнішу групову активність (табл. 3) 4-тіазолідиони з піразоліновим фрагментом проявили щодо вірусу грипу типу А Н5N1 (штам Vietnam/1203/2004Н). Серед 2-піразолінзаміщених 4-тіазолідинових найвищу активність проявили сполуки **1.3** ($SI=>2,9 \div 5,9$), **1.7** ($SI=5,9 \div 12$), **1.14** ($SI=10$) і, особливо, **1.29** ($SI=4,2 \div 28$). Крім того, варті уваги похідні **1.13**, **1.20**, **1.24** та **1.25**, для яких значення EC_{50} не перевищувало 4 мкг/мл. Для 5-[5-арил-3-нафталене-2-іл-4,5-дигідропіразол-1-іл]-тіазолідин-2,4-діонів **3.1–3.9** також характерна групова ефективність до вірусів штаму

Таблиця 4

Протівірусна активність щодо грипу В (штам Florida/4/2006)

Сполука	Метод	EC_{50}	CC_{50}	SI	Сполука	Метод	EC_{50}	CC_{50}	SI	Сполука	Метод	EC_{50}	CC_{50}	SI
1.1	V	32	> 100	> 3.1	1.30	NR	28	> 100	> 3.6	3.7	V	3,2	3,2	1
1.1	NR	37	64	1,7	1.32	V	32	32	1	3.7	NR	2,6	4,6	1,8
1.7	V	32	32	1	1.32	NR	28	49	1,8	3.9	V	3,2	3,2	1
1.8	V	32	> 100	> 3.1	1.33	V	32	32	1	3.9	NR	2,8	3,9	1,4
1.8	NR	38	> 100	> 2.6	1.33	NR	44	> 100	> 2.3	4.2	NR	29	47	1,6
1.10	V	30	100	3,3	1.34	V	32	32	1	4.6	V	32	32	1
1.10	NR	14	74	5,3	1.34	NR	55	> 100	> 1.8	4.6	NR	31	> 100	> 3.2
1.12	V	36	> 100	> 2.8	1.36	V	32	> 100	> 3.1	4.9	V	50	> 100	> 2
1.14	V	46	> 100	> 2.2	1.36	NR	30	> 100	> 3.3	4.9	NR	32	> 100	> 3.1
1.19	V	32	> 100	> 3.1	1.38	NR	43	> 100	> 2.3	4.10	V	10	> 100	> 10
1.19	NR	40	> 100	> 2.5	2.1	V	17	> 100	> 5.9	4.10	NR	2,7	23	8,5
1.20	V	3,2	3,2	1	2.2	V	36	> 100	> 2.8	4.12	V	12	> 100	> 8.3
1.20	NR	3,2	3,2	1	2.2	NR	90	> 100	> 1.1	4.12	NR	6,1	> 100	> 16
1.23	V	32	> 100	> 3.1	2.5	V	32	> 100	> 3.1	4.13	V	3,2	32	10
1.23	NR	84	> 100	> 1.2	2.5	NR	39	> 100	> 2.6	4.13	NR	3,1	12	3,9
1.24	V	3,2	> 100	> 31	3.1	V	5	13	2,6	4.13*	V	19	> 100	> 5.3
1.24	NR	3,5	40	11	3.1	NR	3,2	8,8	2,8	4.13*	NR	23	62	2,7
1.25	V	3,2	4,2	1,3	3.2	V	3,2	3,2	1	4.13*	V	23	62	2,7
1.26	V	3,2	> 100	> 31	3.2	NR	> 2.5	2,5	1	4.14	V	3,2	24	7,5
1.26	NR	7,5	34	4,5	3.3	V	24	32	1,3	4.14	NR	3,2	88	28
1.27	NR	75	> 100	> 1.3	3.3	NR	17	> 100	> 5.9	4.16	V	32	32	1
1.28	V	32	32	1	3.4	V	12	> 100	> 8.3	4.16	NR	31	> 100	> 3.2
1.28	NR	31	> 100	> 3.2	3.4*	V	18	> 100	> 5.6	4.17	NR	30	> 100	> 3.3
1.29	V	32	> 100	> 3.1	3.4*	NR	60	> 100	> 1.7					
1.29	NR	33	> 100	> 3	3.5	NR	34	> 100	> 2.9					

Примітка: * – результати повторного незалежного тестування.

Vietnam/1203/2004H (SI=1÷>8,3, крім **3.8**). Цікаво, що введення замісника в 3N положення тiazолідинового циклу сполук **3.1** і **3.2** мало неоднозначний вплив. Так, активність амідів 5-піразолін-2,4-тіазоліндіон-3-оцтової кислоти **3.3–3.5** виявилась на порядок меншою ($EC_{50}=12\div 32$ мкг/мл), ніж вихідних речовин **3.1** та **3.2** ($EC_{50}=3\div 4$ мкг/мл), тоді як введення метилєнпіперазинового фрагменту (**3.6–3.9**) не вплинуло на ефект.

Серед N-піразолінзаміщених ізатинів високу активність виявила сполука **4.2** на фоні решти неактивних представників цієї групи (**4.1, 4.3, 4.4**), що може свідчити про критичний вплив будови замісників у 3 і 5 положенні піразолінового циклу (табл. 3). Так, заміна атома хлору на метоксигрупу в фенільному радикалі в положенні 5 чи введення метоксигрупи у фенільний радикал у положенні 3 піразолінового циклу призводить до втрати противірусної активності. Серед 4-тіазолідион-(2-оксоіндол)-піразолінових кон'югатів **4.5–4.15** найвищу активність проявили 2-аміно-4-тіазолідиони з максимальними значеннями SI > 25 (**4.6** – SI > 37, **4.9** – SI = 27, **4.12** SI > 31). Отримані результати дозволяють трактувати зазначені сполуки як «сполуки-хіти» з виразним впливом на вірус грипу А H5N1. Слід також зазначити, що для сполуки **4.16** в одному із дослідів встановлено EC_{50} 0,32 мкг/мл.

Результати противірусної активності сполук на штамі Florida/4/2006 вірусу грипу В (табл. 4) свідчать, що серед 2-піразолінзаміщених 4-тіазоліди-нонів виділяється сполука **1.20** ($EC_{50} = 3,2$ мкг/мл). Порівняно з активністю **1.20** її 5-заміщені похідні **1.10, 1.12** та **1.19** є менш ефективними ($EC_{50} = 14\div 36$ мкг/мл), однак характеризуються значно нижчою цитотоксичністю, що позитивно вплинуло на їх індекси селективності (SI=>2,2÷5,3). Аналогічний вплив на прояв активності зумовлює введення 2-оксоіндолного фрагменту в положення 5 (**1.24–1.38, 1.31** та **1.37**). Найвищу активність серед наведених похідних проявили **1.24** і **1.26** з максимальними показниками індексів селективності > 31 (табл. 4). У ряду 5-[5-арил-3-нафтален-2-іл-4,5-дигідро-піразол-1-іл]тіазолідин-2,4-діонів **3.1–3.9** достатньо ефективними виявились сполуки **3.1, 3.2, 3.7** і **3.9** ($EC_{50} < 5$ мкг/мл), проте їх дія зумовлена суттєвою цитотоксичністю. Хоча амід 5-піразолін-2,4-тіазоліндіон-3-оцтової кислоти **3.3–3.5** були менш ефективними ($EC_{50}=12\div 34$ мкг/мл), проте характеризуються значно вищими показниками індексів селективності. Серед N-піразолін-заміщених ізатинів (**4.1–4.4**) жодна сполука не характеризується значною активністю до вірусу грипу В. Водночас, поєднання зазначеної системи з 2,4-тіазолідин-діоновим (**4.10, 4.13**), 2-тіоксо-4-тіазолідиновим (**4.14**) і 2-аміно-4-тіазоліди-новим (**4.12**) фрагментами сприяло появі значної противірусної активності (SI=2,7÷28).

Аналіз противірусної активності тестованих сполук щодо коронавірусу SARS, вірусу Такарібе та вірусів групи біологічної зброї свідчить про помірну чи незначну ефективність 4-тіазолідинонів з піразоліновим фрагментом у молекулах (табл. 5).

Слід зазначити також ефект 4-ацетоксифеніламідів 2-(5-арил-3-феніл-4,5-дигідропіразол-1-іл)-4-оксотіазолідин-5-оцтової кислоти **1.4** і **1.6** на штам Urbani коронавірусу SARS у концентраціях < 5мкг/мл та SI=10÷>31, а також сполуку **2.1**, що в одному з дослідів мала індекс селективності >42. Крім того, ідентифіковано ряд сполук (**1.9, 1.11, 1.14** і **4.3**) з порівняно високим впливом на респіраторний синцитіальний вірус (табл. 5). Особливо перспективними є результати сполуки **1.11** (SI=24).

З метою встановлення можливих механізмів реалізації біологічної активності досліджуваних речовин використано *in silico* метод – молекулярний докінг [20, 1], що полягає в оцінюванні рівня зв'язування молекули з потенційною біомішенню. Враховуючи високу групову активність досліджуваних сполук на штамів вірусів грипу А і В, для докінгових досліджень обрано нейрамідіази та трансмембранний фрагмент вірусного протеїну M2. Ще однією потенційною біомішенню може бути гемаглютинін, проте нині немає доступної моделі білка гемаглютиніну з його інгібітором, що унеможливає проведення порівняльного аналізу зв'язування з білком при докінгових дослідженнях. Для дослідження з Protein Data Bank відібрано кристалографічні моделі з

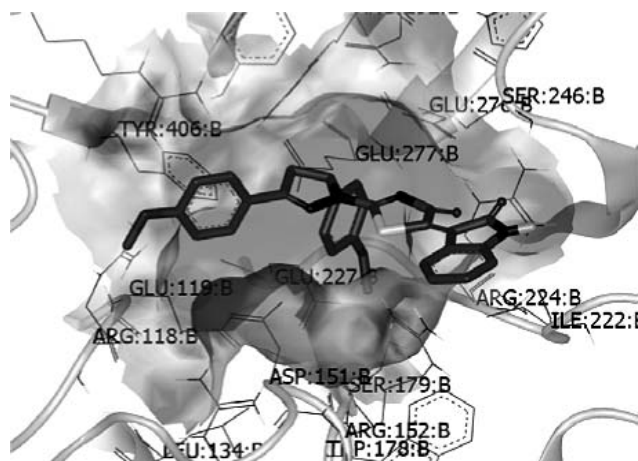


Рис. 3а. Сполука **1.29** в області зв'язування нейрамідіази N1 (кристалографічна модель 2HU0).

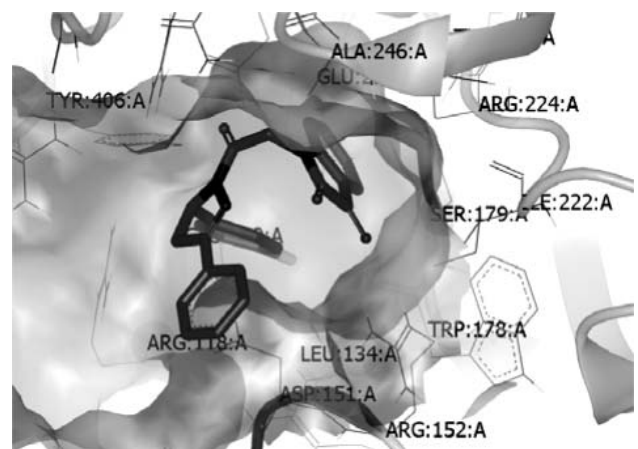


Рис. 3б. Сполука **4.2** в області зв'язування нейрамідіази N2 (кристалографічна модель 1INH).

найбільшою роздільною здатністю [22]: 3С9J (комплекс трансмембранного фрагменту вірусного протеїну М2 з Амантадином), 1ІNH (комплекс нейрамінідази N2 з інгібітором BANA111), 2НU0 (комплекс нейрамінідази N1 з Озелтамівіром) і 1VСJ (комплекс нейрамінідази

грипу типу Б з 1-(4-карбокси-2-(3-пентиламіно)феніл)-5-амінометил-5-гідроксиметилпіролідін-2-оном).

На основі функції *Consensus* сформовано рейтинг сполук (топ-10) і проаналізовано дані щодо вибору потенційних агоністів/антагоністів (табл. б).

Таблиця 5

Протівірусна активність вірусів біологічної зброї та SARS

Сполука	Метод	EC ₅₀	CC ₅₀	SI	Сполука	Метод	EC ₅₀	CC ₅₀	SI	Сполука	Метод	EC ₅₀	CC ₅₀	SI
SARS Coronavirus штаму Urbani														
1.3	NR	25	78	3,1	1.16	V	16	24	1,5	2.3	NR	22	>100	> 4.5
1.4	V	18	28	1,6	1.16	NR	18	30	1,7	2.4	NR	32	>100	> 3.1
1.4	NR	3,2	> 100	> 31	1.18	V	32	> 100	> 3.1	2.7	NR	35	> 100	> 2.9
1.6	V	3,9	100	26	1.18	NR	31	> 100	> 3.2	3.1	NR	24	38	1,6
1.6	NR	5	50	10	1.20	V	3,2	15	4,7	3.2	V	> 5.2	32	6,2
1.7	V	28	32	1,1	1.20	NR	3,2	3,9	1,2	3.3	NR	33	>100	> 3
1.7	NR	22	28	1,3	1.23	NR	31	> 100	> 3.2	3.6	V	3,6	32	8,9
1.9	V	32	> 100	> 3.1	1.29	NR	22	68	3,1	3.8	NR	17	26	1,5
1.9	NR	26	> 100	> 3.8	1.34	NR	8,2	14	1,7	4.1	NR	57	> 100	> 1.8
1.10	NR	35	> 100	> 2.9	2.1	V	4,9	28	5,7	4.7	NR	57	> 100	> 1.8
1.13	V	3,2	15	4,7	2.1	NR	2,4	> 100	> 42	4.12	NR	> 40	> 100	2,5
1.14	NR	34	>100	> 2.9	2.1*	NR	29	> 100	> 3.4					
Tasaripe Virus штаму TRVL 11573														
1.3	V	6,2	26	4,2	1.29	V	9,5	12	1,3	4.2	V	31	37	1,2
1.3	NR	12	55	4,6	1.30	V	14	68	4,9	4.2	NR	27	55	2
1.13	V	2,7	4,2	1,6	1.30	NR	10	53	5,3	4.3	V	7,8	32	4,1
1.13	NR	1,6	2,5	1,6	1.34	V	8,2	40	4,9	4.3	NR	8,8	41	4,7
1.20	V	2,7	3,6	1,3	1.34	NR	15	73	4,9	4.7	V	9,7	28	2,9
1.24	V	41	> 100	> 2.5	3.2	NR	2,4	5,4	2,3	4.7	NR	14	45	3,2
1.24	NR	23	92	3,9	3.8	NR	2,9	7	2,4					
Dengue Virus Type 2 штаму New Guinea C														
1.3	V	56	100	1,8	1.23	NR	20	> 100	> 5	4.3	V	32	42	1,3
1.8	NR	22	> 100	> 4.5	1.28	V	3,1	4,6	1,5	4.3	NR	32	44	1,4
1.20	NR	3,2	4	1,3	2.4	NR	32	>100	> 3.1					
1.23	V	22	> 100	> 4.5	3.9	NR	32	34	1,1					
Rift Valley Fever Virus штаму MP-12														
1.4	V	9,90	46	4,6	1.20	V	3,2	13	4,1	3.8	V	32	32	1
1.6	V	7,3	24	3,3	1.20	NR	3	12	4	4.4	NR	33	77	2,3
1.6	NR	7,8	16	2,1	2.1	NR	22	> 100	> 4.5	4.10	V	32	36	1,1
1.7	V	32	32	1	2.4	V	32	36	1,1	4.12	NR	29	> 100	> 3.4
1.7	NR	37	42	1,1	2.4	NR	31	>100	> 3.2	4.16	V	32	32	1
1.13	V	3,9	13	3,3	3.2	V	9,6	13	1,4	4.16	NR	30	40	1,3
1.13	NR	2,8	4,9	1,8	3.2	NR	3	4,1	1,4					
Respiratory Syncytial Virus штаму A2														
1.6	V	19	32	1,7	1.11 s	V	7,8	44	5,6	3.2	V	5	14	2,8
1.6	V	11	15	1,4	1.11 s	NR	2,5	60	24	3.8	V	32	49	1,5
1.7	V	22	24	1,1	1.12	V	4,2	16	3,8	3.9	V	18	28	1,6
1.7	V	4,5	5,4	1,2	1.13	V	2,9	3,3	1,1	4.3	V	3,5	64	18
1.9	NR	6,3	> 100	> 16	1.14	NR	3,7	> 100	> 27	4.4	V	9,5	18	1,9
1.11	V	10	24	2,4	2.4	V	23	28	1,2	4.10	V	2,9	27	9,3
1.11	NR	1,8	44	24	2.4	NR	14	26	1,9	4.16	V	32	> 100	> 3.1
Venezuelan Equine Encephalitis Virus, штаму TC-83														
1.13	V	26	28	1,1	1.35	NR	2,5	3,5	1,4	3.9	NR	32	46	1,4
1.13	NR	7,4	21	2,8	3.1	NR	32	42	1,3	4.1	NR	75	> 100	> 1.3
1.23	V	1,1	3,2	2,9	3.2	V	9,2	12	1,3	4.7	NR	8,7	19	2,2
1.35	V	0,76	2,8	3,7	3.8	V	32	42	1,3	4.15	NR	73	> 100	> 1.4
Vaccinia, штаму Copenhagen														
1.4	CV	58.9	>300	>5.1	1.15	CV	63,1	>300	>4.8	1.16	CV	89	>300	>3.4
1.10	CV	132	>300	>2.3										

Примітка: * – результати повторного незалежного тестування.

Таблиця 6

Результати докінгових досліджень

№	Нейрамінідаза N1 (код 2HU0)		Нейрамінідаза N2 (код 1INH)		Нейрамінідаза грипу типу Б (код 1VCJ)		Трансмембранний фрагмент вірусного протеїну M2 (код 3C9J)	
	Ліганд	Consensus Score	Ліганд	Consensus Score	Ліганд	Consensus Score	Ліганд	Consensus Score
1	Озелтамівір_1*	510	BANA_111	434	КПФАГП***	283	1.22_1*	1426
2	Озелтамівір_2*	666	4.2	515	Les-1911**	429	1.22_2*	1435
3	1.29	674	Les-850**	528	1.24	623	3.3_1*	1554
4	Les-452**	686	Ланінамівір_1*	535	Ланінамівір_1*	3.3	3.3_2*	1563
5	1.24	708	4.9	608	Les-1803**	657	3.3_3*	1572
6	Les-1563**	754	3.5	613	4.12	810	1.23_1*	1574
7	Les-1895**	789	Ланінамівір_2*	712	Ланінамівір_2*	878	3.3_4*	1581
8	4.17	798	3.1	721	Les-147**	887	1.23_2*	1583
9	1.7	841	Les-1520**	811	Les-2315**	895	3.3_5*	1590
10	Ланінамівір	841	Les-1005**	820	4.14	896	3.3_6*	1599

Примітки: * – номер конформера; ** – інші похідні 4-тіазолідинону, синтезовані нашою групою; *** – КПФАГП - 1-(4-карбоксі-2-(3-пентиламіно)феніл)-5-амінометил-5-гідроксиметилпіролідин-2-он).

Згідно до результатів докінгу сполуки **1.29**, **1.24** і **4.17**, що проявили високу активність проти штамів вірусу грипу А H5N1 (Vietnam /1203/2004H) та вірусу грипу А H1N1 (California/07/2009), є потенційно афінними за значеннями скорингової функції *Consensus* (табл. 6) до нейрамінідази N1, на рівні препаратів порівняння Озелтамівіру та Ланінамівіру (рис. 3а).

Отримані результати скорингових функцій **4.2** та **4.9**, при дослідженні афінності речовин до активного сайту нейрамінідази N2, свідчать про їх можливий високий рівень зв'язування з білком. При візуалізації результатів докінгу **4.2** спостерігається утворення водневих зв'язків між атомом Оксигену в 3 положенні ізаїнового фрагменту та залишками аргініну ARG:152 і LEU:134:A (рис. 3б).

Також здійснено оцінку можливості зв'язування досліджуваних сполук з нейрамінідазою грипу типу В. За показниками *Consensus* (табл. 6) встановлено імовірність високого афінитету **1.24**, що підтверджується низькими значеннями ефективної концентрації та високою селективністю речовини щодо вірусу. При візуалізації результатів докінгу **1.24** спостерігається утворення водневих зв'язків між оксо-групою в 4 положенні тіазолідинового циклу та залишками TYR:409:A та ARG:292:A (рис. 4а).

Ще однією біомішенню, через яку реалізують свою активність такі препарати, як амантадин і ремантадин, є трансмембранний фрагмент вірусного протеїну M2. Цей білок наявний лише у вірусах грипу А. У результаті докінгу до M2 встановлено високу афінність ряду досліджуваних речовин (табл. 6). Проте за значеннями *Consensus* стандартний інгібітор Адамантан виявив низький ступінь зв'язування з протеїном, тому результати цього дослідження можна вважати не валідними. На нашу думку, причиною цього є малі розміри молекули Адамантану та мінімальні взаємодії з біомішенню, результатом чого є незадовільні значення скорингових функцій. Ілюстрація зв'язування сполуки **1.22** наведена на рис. 4б.

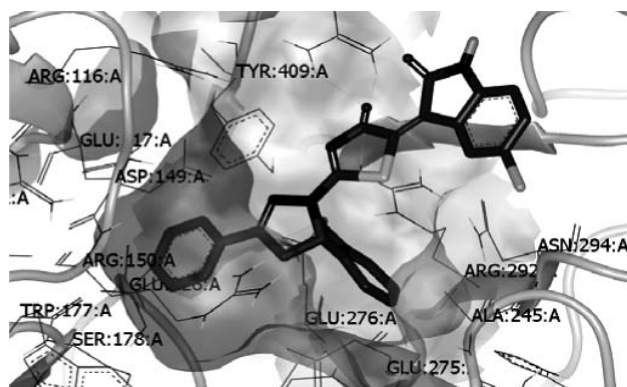


Рис. 4а. Сполука **1.24** в області зв'язування нейрамінідази грипу типу Б (кристалографічна модель 1VCJ).

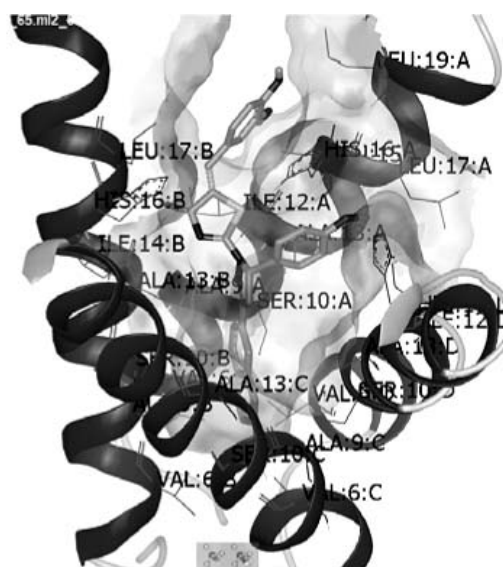


Рис. 4б. Сполука **1.22** в області зв'язування трансмембранного фрагменту вірусного протеїну M2 (кристалографічна модель 3C9J).

Висновки

На основі реакцій [2+3]-циклоконденсації, амінолізу та конденсації Кньюенагеля здійснено синтез нових 2(4)-піразолініл-4(2)-тіазолідинових для скринінгу протівірусної активності *in vitro*, що обґрунтовано результатами попередніх досліджень структурно споріднених похідних 4-тіазолідину.

Спрямована хімічна модифікація сполук сприяла значному потенціюванню їх дії та розширенню векторів

протівірусної активності порівняно з раніше описаними похідними 4-тіазолідину.

Ідентифіковано високоактивні сполуки щодо вірусів грипу А та В, коронавірусу SARS та респіраторного синцитіального вірусу, а також окреслено ряд закономірностей взаємозв'язку «структура–дія».

На основі молекулярного докінгу запропоновано ймовірний механізм реалізації протигрипозної активності сполук-хітів.

Список літератури

- Design, synthesis, and evaluation of 2-aryl-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as anti-HIV agents / R. K. Rawal, R. Tripathi, S. B. Katti [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 15. – P. 1725–1731.
- Synthesis and anti-HIV studies of 2-adamantyl-substituted thiazolidin-4-ones / J. Balzarini, B. Orzeszko, J.K. Maurin [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 42. – P. 993–1003.
- Discovery of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as potent anti-HIV-1 agents / M.L. Barreca, A. Chimiri, L. De Luca [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2001. – Vol. 11. – P. 1793–1796.
- Design and synthesis of 2-(2,6-dibromophenyl)-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as anti-HIV agents / R.K. Rawal, R. Tripathi, S.B. Katti [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 43. – P. 2800–2806.
- Synthesis and evaluation of 2-(2,6-dihalophenyl)-3-pyrimidinyl-1,3-thiazolidin-4-one analogues as anti-HIV-1 agents / R. K. Rawal, R. Tripathi, S. B. Katti [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 15. – P. 3134–3142.
- Predicting anti-HIV activity of 1,3,4-thiazolidinone derivatives: 3D-QSAR approach / V. Ravichandran, B. R. Prashantha Kumar, S. Sankar [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44. – P. 1180–1187.
- Design, microwave-assisted synthesis and HIV-RT inhibitory activity of 2-(2,6-dihalophenyl)-3-(4,6-dimethyl-5-(un)substituted-pyrimidin-2-yl)thiazolidin-4-ones / H. Chen, J. Bai, L. Jiao [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 17. – P. 3980–3986.
- Non-nucleoside inhibitors of the hepatitis C virus NS5B RNA-dependant RNA polymerase: 2-Aryl-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-one derivatives / R. K. Rawal, S. B. Katti, N. Kaushik-Basu [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18. – P. 6110–6114.
- Husain M.I. Synthesis and biological activity of 4-(3-aryl-4-oxo-2-thioxothiazolidin-5-ylimino)-3-methyl-1-(N,N-disubstituted aminomethyl)pyrazolin-5-ones / M.I. Husain, S. Shukla // *Indian J Chem.* – 1986. – Vol. 25B. – P. 983–985.
- Synthesis and antiviral activity of new pyrazole and thiazole derivatives / O.I. El-Sabbagh, M.M. Baraka, S.M. Ibrahim [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44. – P. 3746–3753
- Синтез та вивчення протівірусної активності тiazолонів з піразоліновим фрагментом в молекулах / Д.Я. Гаврилюк, Б.С. Зіменковський, О.М. Василенко [та ін.] // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії.* – 2009. – Т. 7, №1 (25). – С. 57–61.
- Синтез 3-(3,5-діарилпіразол-1-іл)-1,3-дигідроіндол-2-онів та вивчення їх протипухлинної дії / Д. Я.Гаврилюк, Б. С. Зіменковський, І.О. Степаненко [та ін.] // *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація* – 2010. – №3–4. – С. 31–38.
- Synthesis of new 4-azolidinones with 3,5-diaryl-4,5-dihydropyrazole moiety and evaluation of their antitumor activity *in vitro* / D. Havrylyuk, N. Kovach, B. Zimenkovsky [et al.] // *Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska.* – 2010. – Vol. XXIII, №3. – P. 173–177.
- Synthesis and anticancer activity of isatin-based pyrazolines and thiazolidines conjugates / D. Havrylyuk, N. Kovach, B. Zimenkovsky [et al.] // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* – 2011. – Vol. 344. – P. 514–522.
- <http://www.niaid.nih.gov>
- Schulz-Gasch T. Binding site characteristics in structure-based virtual screening: evaluation of current docking tools / T. Schulz-Gasch, M.Stahl // *J. Mol. Model.* – 2003. – Vol. 9. – P. 47–57.
- Schulz-Gasch T. Scoring functions for protein–ligand interactions: a critical perspective / T. Schulz-Gasch, M. Stahl // *Drug Discov. Today Tech.* – 2004. – Vol. 1, №3. – P. 231–239.
- <http://www.eyesopen.com>
- Синтез та вивчення протиракового потенціалу 5-арил-6,6α-дигідро-2Н-піразоло[1,5-с]бензо[е]-1,3-оксазино-2-спіро-4'-тіазолідин-2'-онів та їх ариліденпохідних / Д.Я.Гаврилюк, Р.Б. Лесик, В.С. Магійчук [та ін.] // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії.* – 2006. – Т. 4, вип. 1 (13). – С. 42–47.
- Comparison of automated docking programs as virtual screening tools / M.D. Cummings, R.L. DesJarlais, A.C. Gibbs [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 48, №4. – P. 962–976.
- New approach to molecular docking and its application to virtual screening of chemical databases / C.A. Baxter, C.W. Murray, B. Waszkowycz [et al.] // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* – 2000. – Vol. 40. – P. 254–262.
- <http://www.rcsb.org>

Відомості про авторів:

Гаврилюк Д.Я., к. фарм. н., асистент каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Хирков С.В., аспірант каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Атаманюк В.В., студент 5-го курсу фармацевтичного факультету ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Зіменковський Б.С., д. фарм. н., зав. каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, ректор ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Лесик Р.Б., д. фарм. н., професор каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, декан ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Надійшла в редакцію 23.04.2012 р.