

І. В. Дяченко¹, В. І. Зварич², М. В. Стасевич², А. І. Васькевич¹, М. В. Вовк¹¹Інститут органічної хімії НАН України,
відділ механізмів органічних реакцій²Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

ПРОГНОЗУВАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ ЕКЗОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПІРИДОПІРИМІДИНІВ ТА ЇХ АНЕЛЬОВАНИХ АНАЛОГІВ

© Дяченко І. В., Зварич В. І., Стасевич М. В., Васькевич А. І., Вовк М. В., 2016

Реалізовано комп'ютерний прогноз біологічної активності екзофункціональних піридопіримідинів та їх гетероанельованих аналогів із застосуванням програми PASS Online. Проведено комп'ютерну (*in silico*) оцінку афінності такого типу систем при використанні молекулярного докінгу, яка була порівняна із відповідними значеннями аденозин-5'-трифосфату та відомого протипухлинного агенту – 3-метил-1,6-дифеніл-8-(тіофен-2-іл)піридо[2,3-*d*][1,2,4]тріазоло[4,3-*a*]піримідин-5(1*H*)-ону. Встановлено, що для запропонованих піридопіримідинів найвищий рівень зв'язування (-8.0...-10.4) виявлено до сімейства нерцепторних тирозинкіназ CDK2 (код білка 1HCK). Продемонстровано, що синтезовані нові системи відзначаються більшим значенням скорингової функції Gscore порівняно із модельними об'єктами.

Ключові слова: піридопіримідини, протипухлинна активність, PASS Online, молекулярний докінг.

I. V. Dyachenko, V. I. Zvarych, M. V. Stasevych, A. I. Vaskevych, M. V. Vovk

PREDICTION OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF EXOFUNCTIONALIZED PYRIDOPYRIMIDINES AND THEIR ANNELATED ANALOGUES

© Dyachenko I. V., Zvarych V. I., Stasevych M. V., Vaskevych A. I., Vovk M. V., 2016

The computer prediction of biological activity of substituted pyridopyrimidines and their annelated heteroanalogues by the program PASS Online was implemented. The computer (*in silico*) estimation of affinity of this systems type using molecular docking was carried out. The affinity was compared with the corresponding values of adenosine-5'-triphosphate and known anticancer agent – 3-methyl-1,6-diphenyl-8-(thiophen-2-yl)pyrido[2,3-*d*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidin-5(1*H*)-one. It is established that the proposed pyridopyrimidines have highest level of binding (-8.0...-10.4) to the family of non-receptor tyrosine kinases SDK2 (protein code 1HCK). It was demonstrated that new synthesized systems have higher significance scoring function Gscore, than the model objects.

Key words: pyridopyrimidines, antitumor activity, PASS Online, molecular docking.

Постановка проблеми. Проблема лікування онкологічних захворювань є ключовою для сучасної медицини, оскільки не повною мірою з'ясовані причини їх виникнення, недостатній рівень досліджень у цій галузі є серйозною загрозою для людства. Онкологічні захворювання є однією з головних причин смертності в світі: щороку від них помирає близько 7,6 млн людей, що становить 13 % в структурі загальної смертності в світі. Пошук нових сполук із протипухлинною активністю, які за своєю структурою максимально наближені до природних речовин, є актуальним та важливим завданням органічної та медичної хімії.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. В останні десятиліття спостерігається інтенсивний розвиток досліджень синтетичного та біологічного потенціалу конденсованих поліциклічних систем, які містять піридопіримідинові та птеридинові фрагменти. Біомедична роль таких типів сполук зумовлена широким спектром їх протипухлинної активності [1, 2]. Серед них знайдено низку ефективних антипроліферативних агентів [3, 4], інгібіторів росту лейкозних клітин штаму P388 [5], клітин раку молочної залози MCF-7 та гепатоцелюлярної карциноми HepG2 [6], ракових клітинних ліній A-549 та PC-3 [7], KB соматичної карциноми, CNE2 карциноми носоглотки, MGC-803 карциноми шлунку, GLC-82 раку легень та MDA-MB-453 [8].

В ряду конденсованих азинових структур також наявні сполуки з потужним арсеналом селективної біологічної активності: антиоксидантної [7, 8], бактерицидної та фунгіцидної [9, 10]. Значна кількість представників такого типу сполук характеризується вираженою протизапальною дією, проявляє захисний ефект від пошкоджень ДНК [8] та є непрямыми регуляторами концентрації чоловічих гормонів у тканинах [11].

Мета роботи. Враховуючи актуальність досліджень поліциклічних систем на основі піридопіримідинів, а також позитивну тенденцію їх подальшого розвитку видавалось доцільним спрогнозувати деякі аспекти біоактивності нових екзофункціональних піридопіримідинових систем та їх анельованих аналогів, а також вивчити ймовірний механізми біологічної дії цих сполук, що сприятиме застосуванню їх властивостей у фармацевтичній та медичній хімії.

Виклад основного матеріалу і обговорення результатів

1. Комп'ютерний прогноз біологічної активності програмою PASS Online

Сьогодні у розвинених країнах пошук нових ліків переважно ґрунтується на скринінгу *in vitro* величезних масивів хімічних речовин відносно порівняно невеликої кількості необхідних видів біологічної активності (macromolecular targets). Властивості виявлених базових структур (lead compounds) надалі оптимізуються завдяки синтезу і дослідженню великої кількості їх аналогів. При цьому багато видів біологічної дії, які властиві досліджуваним речовинам, але є “побічними” відносно обраного напрямку досліджень, залишаються не вивченими [12].

За наявності доволі великої колекції різноманітних хімічних сполук пострадянські країни мають вкрай обмежені можливості для їх експериментального тестування, що вимагає ретельного відбору потенційно перспективних речовин вже на ранніх стадіях дослідження. Такий відбір можливий на основі комп'ютерного прогнозу спектра біологічної активності хімічних сполук [13].

До спектра біологічної активності належить уся сукупність фармакологічних ефектів, біохімічних механізмів дії і видів специфічної токсичності, які речовина може проявити при взаємодії з біологічними об'єктами. У межах такого визначення абстрагуються від багатьох факторів, що впливають на кількісні характеристики біологічної активності (об'єкт, доза, шлях введення тощо), та розглядають біологічну активність як “внутрішню” властивість речовини, яка проявляється за відповідних умов в експерименті або клініці. При цьому біологічну активність визначають лише якісно (наявність / відсутність), що, звичайно, є доволі грубим описом реальної ситуації, але в межах такого наближення в аналітичних і прогностичних цілях можна використовувати нагромаджений впродовж багатьох років значний обсяг інформації про біологічно активні сполуки.

Пошукова система PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) базується на аналізі залежностей “структура-активність” для речовин з навчальної вибірки, що містить понад 45000 різноманітних біологічно активних сполук (субстанції відомих лікарських препаратів та фармакологічно активні речовини), яка постійно поповнюється новою інформацією як із публікацій в науково-технічній літературі, так і з численних баз даних. Хімічна структура представлена в PASS у вигляді оригінальних MNA дескрипторів (Multilevel Neighbourhoods of Atoms) [14], які мають універсальний характер і з достатньою точністю описують різноманітні залежності “структура-властивість”.

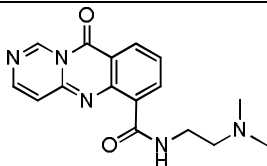
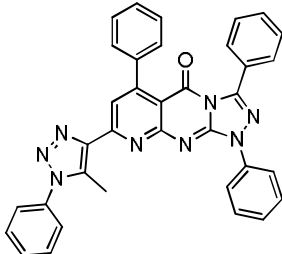
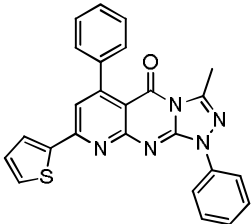
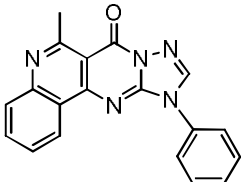
Математичний алгоритм системи PASS, відібраний цілеспрямованим аналізом і порівнянням ефективності для вирішення подібних завдань великої кількості різних методів, забезпечує

отримання стійких у статистичному сенсі залежностей “структура–активність” і, відповідно, результатів прогнозу. Останні отримують у вигляді списку назв ймовірних видів активності з попередніми оцінками ймовірностей наявності (P_a) і відсутності кожного виду активності (P_i), які мають значення від 0 до 1 і розраховуються незалежно за підвибірками активних і неактивних сполук, і тому їх сума не дорівнює одиниці. P_a та P_i інтерпретуються як оцінки міри приналежності речовини до класів активних і неактивних сполук відповідно або як оцінки похибок першого і другого роду. Що більшою для конкретної активності є величина P_a і що меншою є величина P_i , то більший шанс виявити цю активність в експерименті. Використання *PASS* для вирішення практичних завдань підтверджено численними експериментами [14–21].

Враховуючи той факт, що гетероанельовані похідні піридопіримідинів відомі як речовини з протипухлинною дією, видавалось доцільним верифікувати практичні та спрогнозовані властивості відомих препаратів з метою підтвердження пошуку та розроблення нових функціоналізованих похідних. Для сполук **1–4** з протипухлинною активністю [1–11] було виконано комп’ютерний прогноз за програмою *PASS Online*, результати якого цілковито узгоджуються з експериментальними даними за цим видом активності (табл. 1).

Таблиця 1

**Спрогнозована біологічна активність для сполук 1-4
за результатами програми *PASS Online***

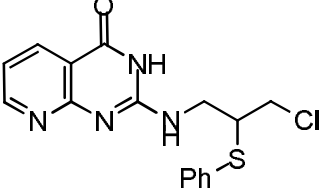
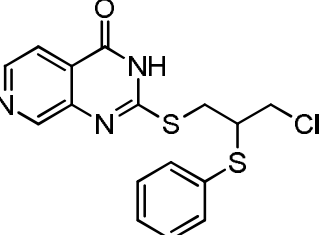
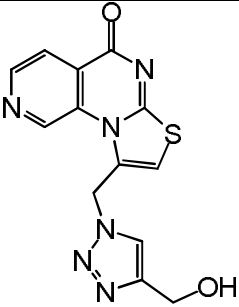
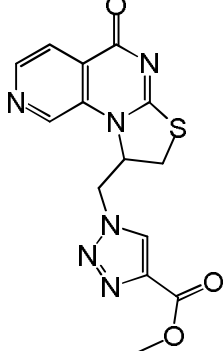
Сполука	Спрогнозована протипухлинна активність, P_a
	Ймовірний механізм протипухлинної дії
1 	0,630 Інгібітор кінази фактору росту тромбоцитів
2 	0,382 Інгібітор MAP-кінази Інгібітор протеїнкінази
3 	0,677 Агоніст рецептора анафілатоксину
4 	0,740 Агоніст фактора росту фібробластів Інгібітор протеїнкінази

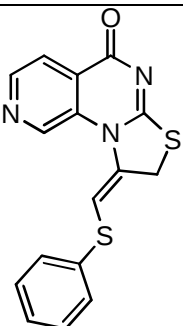
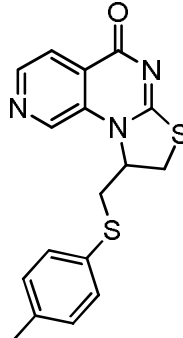
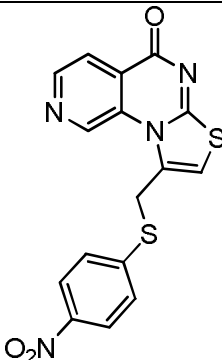
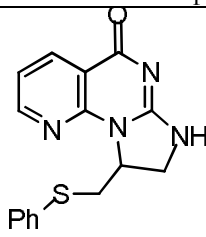
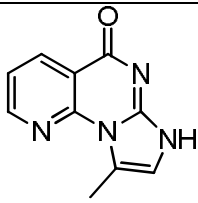
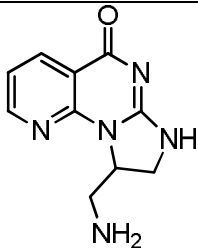
Результати, одержані при експериментальному тестуванні наведених вище сполук та підтверджені розрахунково з використанням комп’ютерної програми *PASS Online*, стали підставою для прогнозу спектра ймовірної активності в ряду нових екзофункціональних піридопіримідинів та поліциклічних систем на їх основі з метою виявлення потенційних протипухлинних речовин.

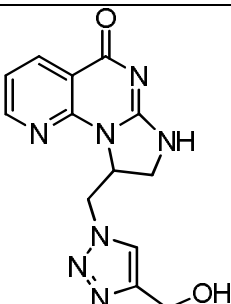
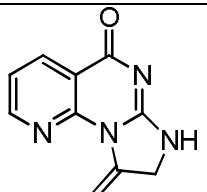
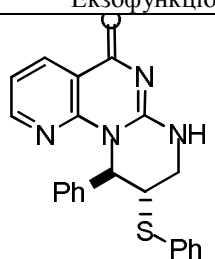
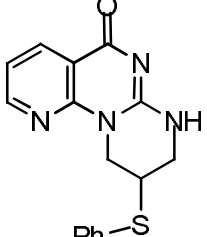
Одержані дані комп'ютерного прогнозу (табл. 2) показують, що протестовані *in silico* сполуки варто дослідити на такі види активності, як протипухлинна, нейротропна, антиалергічна, антимікробна.

Таблиця 2

Спрогнозована біологічна активність за результатами програми PASS Online

Сполука	Інгібітор протеїнфосфатази	Антинеопластична дія	Агоніст альфа-4 та бета-4 нейронних нікотинових рецепторів	Антиксіолітичний ефект	Протиалергічна дія	Стимулятор гістондеацетилази SIRT1	Стимулятор гістондеацетилази
1	2	3	4	5	6	7	8
Екзофункціоналізовані піридо[2,3-d]піримідинони							
5 	0,845	0,792	0,678				
6 			0,742				
Екзофункціоналізовані тіазолопіридопіримідинони							
7 				0,569		0,835	0,835
8 	0,742				0,602		

1	2	3	4	5	6	7	8
9 	0,795		0,668				
10 	0,780		0,635				
11 							
Екзофункціоналізовані імідазопіридопіримідинони							
12 			0,734				
13 			0,643				
14 				0,660			

1	2	3	4	5	6	7	8
15							
16			0,714				
Екзофункціоналізовані тетрагідропіримідопіридопіримідинони							
17			0,878				
18			0,877				

2. Молекулярний докінг

Комп'ютерну (*in silico*) оцінку афінності (сили зв'язування) великої кількості хімічних сполук на основі моделювання їх взаємодії з відповідною молекулою мішені з експериментально визначеною афінністю можна отримати при використанні молекулярного докінгу. Просторова структура молекулярної мішені та ліганда (сполуки) дає змогу на молекулярному рівні пояснити механізм взаємодії ліганду з білком, розрахувати афінність ліганда з мішенню. Вихідною інформацією для докінгу є тривимірні структури білка (рецептора) і ліганду, конформаційна рухливість і взаєморозташування яких моделюється в процесі докінгу. Результатом моделювання є конформація ліганду, яка якнайкраще взаємодіє з білковим сайтом зв'язування.

Використовуючи цей підхід для встановлення механізмів реалізації біологічної активності, нами проведено молекулярний докінг для 14 нових синтезованих похідних піридопіримідинів [22–24] з використанням програмного пакета *Schrödinger Suite 2014* [25]. Процес проведення докінгу складався з таких етапів:

Ø вибір та підготовка протеїну (білка-мішені)

- вибір білка-мішені, кристалографічну структуру котрого було одержано з Protein Data Bank (PDB) [26];
- підготовка білка-мішені за допомогою Protein Preparation Wizard з видаленням молекул води, які не утворюють водневих зв'язків, заповненням відсутніх петель з PDB файла, додаванням відсутніх атомів гідрогену у структурі білка-мішені;

- оптимізація структури білка при pH 7.0 з використанням підпрограми PROBKA;
- мінімізація структури протеїну OPLS-2005;

Ø **підготовка лігандів** з використанням LigPrep Wizard шляхом встановлення порядку зв'язків та кутів з наступною мінімізацією силового поля OPLS-2005. Для коректності протонованих станів ліганда в біологічних умовах використано EpiK.

Ø **генерування області зв'язування** ліганду з рецептором з використанням Receptor Grid Generation модуля Glide Maestro.

Ø **віртуальний скринінг** Glide Maestro у фазі XP.

Об'єктами докінгових досліджень стали рецепторні білки-тирозинкінази EGFR (1NQL, 1IVO, 1M17, 2GS6, 3NHM, 3L16, 3IBE) та PDGF (1T46), нерецепторні тирозинкінази SRC (1SKJ), CDK2 (1HCK), неспецифічні тирозинкінази ABL (3OXZ, 3QRJ, 2ABL), серин/треонін-специфічні тирозинкінази AKT (3MVH).

Згідно із одержаними значеннями скорингової функції для ряду досліджених сполук зафіксовано представники з афінітетом на середньому та нижче середнього рівнях.

Найвищий рівень зв'язування (-8.0...-10.4) було виявлено до сімейства нерецепторних тирозинкіназ CDK2 (код білка 1HCK) для екзофункціональних піридопіримідинонів (табл. 3).

Таблиця 3

Результати модуля Glide Maestro у фазі XP

Сполука	docking score	glide ligand efficiency	glide ligand efficiency sa	glide ligand efficiency ln	glide evdw	glide ecoul	glide energy	glide einternal
5	-10.447	-0.410	-1.168	-2.284	-40.645	-10.394	-51.039	4.811
Аденозин-5'-трифосфат	-10.022	-0.323	-1.015	-2.260	-36.122	-34.583	-70.705	8.593
6	-9.559	-0.372	-1.058	-2.069	-40.272	-4.174	-44.446	7.933
12	-9.840	-0.356	-0.998	-1.916	-31.578	-12.810	-44.388	1.953
7	-9.765	-0.312	-0.874	-1.678	-37.053	-5.408	-42.462	0.607
17	-8.816	-0.243	-0.739	-1.573	-43.067	-11.995	-55.062	7.122
4 (сполука порівняння)	-8.788	-0.212	-0.673	-1.520	-36.881	-3.679	-40.560	3.276
9	-8.531	-0.296	-0.831	-1.596	-36.666	-0.593	-37.260	3.859
13	-8.268	-0.417	-1.030	-1.690	-27.131	-5.699	-32.830	0
10	-8.242	-0.271	-0.771	-1.509	-38.545	0.139	-38.406	5.595
14	-8.217	-0.388	-0.979	-1.648	-27.895	-7.028	-34.923	4.718
15	-8.190	-0.281	-0.788	-1.513	-34.487	-12.281	-46.769	5.335
16	-8.123	-0.408	-1.006	-1.651	-26.792	-4.678	-31.471	0
8	-8.098	-0.254	-0.733	-1.459	-35.509	-7.643	-43.152	1.298
11	-8.025	-0.241	-0.704	-1.428	-41.126	-0.711	-41.838	3.356
18	-8.008	-0.273	-0.765	-1.468	-33.803	-13.047	-46.850	1.924

Молекула 2-{[3-хлоро-2-(фенілсульфаніл)пропіл]аміно}піридо[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-ону **5** має значення скорингової функції Gscore = -10.4, що свідчить про високий рівень її зв'язування із зоною білка 1НСК (стандартним лігандом був аденозин-5'-трифосфат). На рис. 1 наведено візуалізацію утримування сполуки-хіта **5** в активній зоні білка 1НСК.

Для порівняльної оцінки утримування сполуки в області зв'язування з білковою мішенню 1НСК як ліганди було використано сполуки порівняння **1–4** з відомою протипухлинною активністю та визначено, що значення скорингової функції Gscore сполук **5-7, 12, 17** більше, ніж у сполуки порівняння **4**.

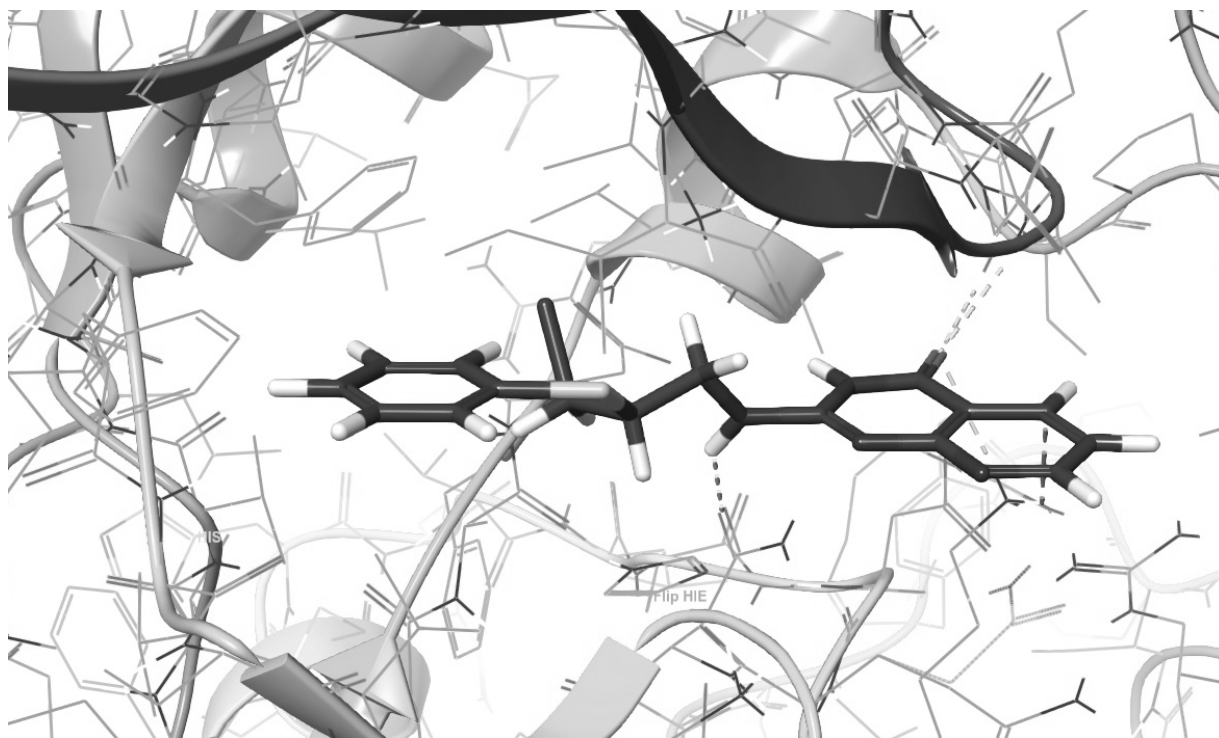


Рис. 1. Візуалізація утримування сполуки-хіта **5** в активній зоні білка 1НСК

2-Амінофункціоналізований піридо[2,3-*d*]піримідинон **5** знаходиться у гідрофобній кишені (рис. 2), утвореній амінокислотними залишками лейцину (LEU:83, LEU:134), ізолейцину (ILE:10), валіну (VAL:18, VAL:64, VAL:), фенілаланіну (PHE:80, PHE:82), аланіну (ALA:31, ALA:144), тирозином (TYR:15), негативно зарядженими залишками глутамінової кислоти (GLU:81), аспарагінової кислоти (ASP:145) та позитивно зарядженим фрагментом лізину (LYS:33, LYS:129). Молекула сполуки **5** утворює водневий зв'язок між атомом водню вторинної аміногрупи піридопіримідинового фрагмента і полярним амінокислотним залишком ASN 132 основного пептидного ланцюга. Залишки LYS129 та THR14 утворюють водневі зв'язки з атомом кисню карбонільної групи піримідинового кільця.

Для молекули піридопіримідинону **5** також характерні полярні взаємодії із амінокислотними залишками GLN131 та THR158.

Висновки. За даними програми *PASS Online* встановлено, що нові екзофункціональні піридопіримідини можуть бути активними інгібіторами протеїнтирозинфосфатази, проявляти антинеопластичну дію та бути потенційними агоністами альфа-4- та бета-4-нейронних нікотинічних ацетилхолінових рецепторів. Останньою активністю відзначилися всі типи аналізованих сполук. Для тριαзолопохідних тіазолопіридопіримідинів зафіксовано антиксіолітичний та протиалергічний ефекти, а також показано їх високу здатність до стимулювання гістондеацетилаз. Їх сульфанілфункціоналізовані аналоги відзначаються потенційною інгібуючою активністю до

протеїнтірозинфосфатази. Імідазоліпіридопіримідини поряд із антиксиолітичною активністю також показали позитивні результати як агоністи нейронних нікотинічних ацетилхолінових рецепторів.

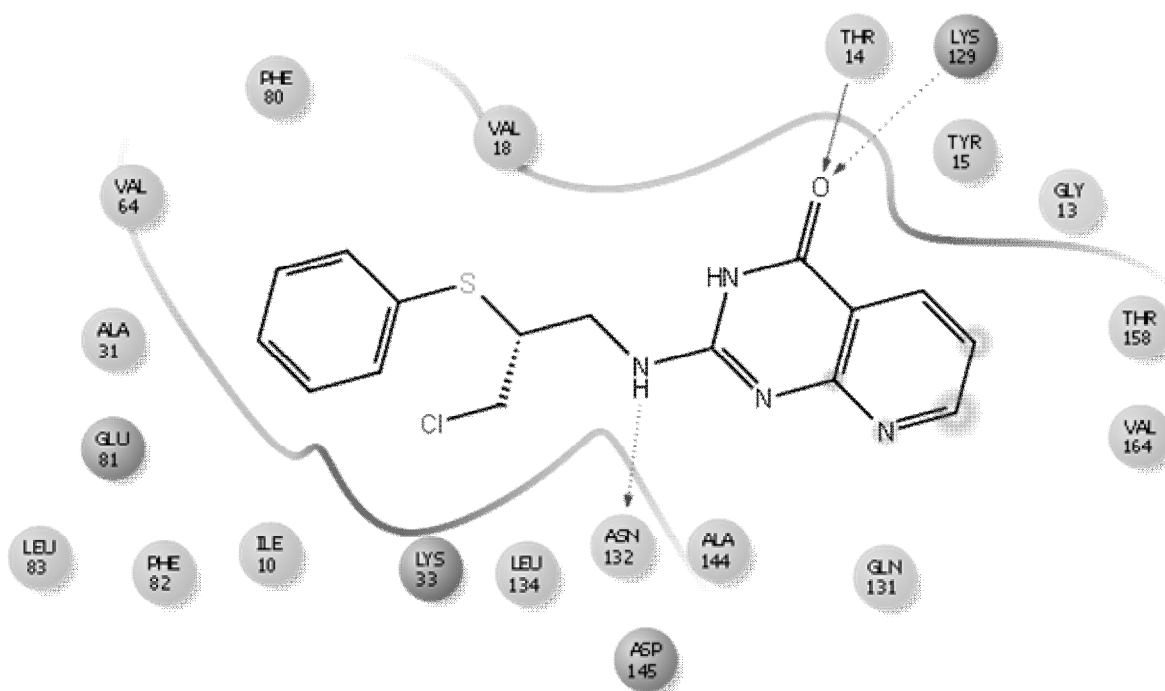


Рис. 2. Типи взаємодій сполуки-хіта 5 в області зв'язування з білковою мішенню 1HCK

Завдяки проведенню молекулярного докінгу можна стверджувати, що ймовірним механізмом реалізації протиракової активності сполуки 5 є інгібування нерцепторних тирозинкіназ CDK2 шляхом зв'язування з активною зоною білка 1HCK за рахунок водневих зв'язків з амінокислотними залишками ASN 132, THR14, LYS129 і утримування молекули ліганда в гідрофобній області білка-мішені завдяки фармакоформному 3-хлоро-2-(фенілсульфаніл)пропан-1-амінному фрагменту. Ці дані визначають перспективу пошуку протиракових агентів із цього класу сполук шляхом модифікації ліганда іншими фармакоформними фрагментами з використанням молекулярного докінгу до біомішеней патологічного процесу.

1. Allen J. E. Dual Inactivation of Akt and ERK by TIC10 Signals Foxo3a Nuclear. Translocation, TRAIL Gene Induction, and Potent Antitumor Effects / Kriegsfeld G., Patrick A. Mayes P. A. [et. al.] // *Science Translational Medicine*. – 2013. – Vol. 5. – P. 171–177.
2. Jacob N. T. Pharmacophore Reassignment for Induction of the Immunosurveillance Cytokine TRAIL / Lockner J. W., Kravchenko V. V., Janda K. L. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – Vol. 53. – P. 1–5.
3. Da Settimo A. An Approach to Novel Fused Triazole or Tetrazole Derivatives Starting from Benzimidazo[1,2-a]quinazoline-5(7H)-one and 5,7-Dihydro-5-oxopyrido[3',2':5,6]pyrimido[1,2-a]benzimidazole / Primofiore G., Da Settimo F., Pardi G., Simorini F., Marini A. M. // *J. Heterocyclic Chem.* – 2002. – Vol. 39. – P. 1007–1011.
4. Starcevic K. Synthesis and cytostatic evaluation of pyridopyrimidobenzimidazole derivatives / Kralj M., Ester K., Karminski-Zamola G. // *Heterocycles*. – 2007. – Vol. 71. – P. 647–656.
5. Chen O. Electron-Deficient DNA-Intercalating Agents as Antitumor Drugs: Aza Analogues of the Experimental Clinical Agent N-2[4-Dimethylamino]ethyl]acridine-4-carboxamide / Deady L. W., Baguley B. C., Denny W. A. // *J. Med. Chem.* – 1994. – Vol. 37. – P. 593–597.
6. Gomha S. M. Synthesis and Cytotoxicity Evaluation of Some Novel Thiazoles, Thiadiazoles, and Pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-5(1H)-ones Incorporating Triazole Moiety / Ahmed S. A., Abdelhamid A. O. // *Molecules*. – 2015. – Vol. 20. – P. 1357–1376.
7. El-Gazzar A. B. A. Synthesis and Anti-Oxidant Activity of Novel Pyrimido[4,5-b]quinolin-4-one Derivatives With a New Ring System / Gaafar A. M. // *Phosphorus Sulfur and Silicon*. – 2007. – Vol. 182. – P. 2009–2037.
8. El-Gazzar A. B. A. Synthesis and Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Analgesic Activity

of Novel Polycyclic Pyrimido[4,5-b]quinolines / Hafez H. N., Abu-Hashem A. A., Aly A. S. // *Phosphorus Sulfur and Silicon*. – 2009. – Vol. 184. – P. 379–405. 9. Bentabed-Ababsa G. Direct Metalation of Heteroaromatic Esters and Nitriles Using a Mixed Lithium-Cadmium Base. Subsequent Conversion to Dipyridopyrimidinones / Ely S. C.S., Hesse S., Nassar E. [et. al.] // *J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 75. – P. 839–847. 10. Elisa L. Fernandes E. L. Cyclisation of 2-chloro-N-(2-pyridinyl)nicotinamides to 5-oxo-5,6-dihydrodipyrido[1,2-a:3',2'-e]pyrimidin-11-ium chlorides / Magalhães A., Paesa K. C., [et. al.] // *J. Chem. Res.* – 2006. – P. 93–97. 11. Hafez N.A. A. Synthesis of bioactive polyheterocyclic ring systems as 5 α -reductase inhibitors / Farghaly T. A., Al-Omar M. A., Abdalla M. M.. // *Eur.J. Med. Chem.* – 2010. – V. 45. – P. 4838–4844. 12. Поройков В. В. Компьютерное предсказание биологической активности веществ: пределы возможного // *Химия в России*. – 1999. – № 2. – С. 8–12. 13. <http://www.pharmaexpert.ru/passonline> 14. Filimonov D. Chemical similarity assessment through multilevel neighborhoods of atoms: definition and comparison with the other descriptors / Poroikov V., Borodina Yu., Gloriovova T. // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* – 1999. – Vol. 39, № 4. – P. 666–670. 15. Poroikov V. V. Robustness of biological activity spectra predicting by computer program PASS for non-congeneric sets of chemical compounds / Filimonov D. A., Borodina Yu.V., Lagunin A. A., Kos A. // *J. Chem. Inform. Comput. Sci.* – 2000. – Vol. 40, No. 6. – P. 1349–1355. 16. Lagunin A. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances / Stepanchikova A., Filimonov D., Poroikov V. // *Bioinformatics*. – 2000. – Vol. 16, No. 8. – P. 747–748. 17. Поройков В. В. Компьютерный прогноз биологической активности химических соединений как основа для поиска и оптимизации базовых структур новых лекарств. В сб.: *Азотистые гетероциклы и алкалоиды* / Д. А. Филимонов // Москва: Иридиум-пресс. – 2001. – Т. 1. – С. 123–129. 18. Anzali S. Discriminating between drugs and nondrugs by Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS) / Barnickel G., Cezanne B., Krug M., Filimonov D., Poroikov V. // *J. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 4, No. 15, – P. 2432–2437. 19. Poroikov V. Top 200 medicines: can new actions be discovered through computer-aided prediction? / Akimov D., Shabelnikova E., Filimonov D. // *SAR and QSAR in Environmental Research*. – 2001. – Vol. 12, No. 4. – P. 327–344. 20. Лагуни А. А. Компьютерный поиск потенциальных антигипертензивных соединений комбинированного действия / Филимонов Д. А., Поройков В. В. // *Хим.-фарм. журн.* – 2001. – Т. 35, № 7. – С. 28–34. 21. Poroikov V. Computer-aided prediction of biological activity spectra. Application for finding and optimization of new leads. *Rational Approaches to Drug Design* / Filimonov D., Eds. H.-D. Holtje, W. Sippl // Barcelona: Prous Science. – 2001. – P. 403–407. 22. Дяченко И. В. Конденсированные пиримидиновые системы XIII.* Синтез и некоторые превращения 1,3-тиазоло(тиазино)аннелированных пиридо[3,4-d]пиримидинов / Р. И. Васькевич, М. В. Вовк // *Журнал органической химии*. – 2014. – Т. 50, № 2. – С. 270–277. 23. Васькевич Р. И. Конденсированные пиримидиновые системы XV.* Электрофильная внутримолекулярная циклизация 2-аллил(пропаргил, циннамил)аминопиридо[2,3-d]пиримидин-4(3H)-онов / И. В. Дяченко, А. И. Васькевич, Э. Б. Русанов, М. В. Вовк // *Журнал органической химии*. – 2015. – Т. 51. № 6, Р. 874–879. 24. Дяченко И. В. Конденсированные пиримидиновые системы XIV.* Взаимодействие 2-алкенил(алкинил)сульфанил-пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-онов с арилсульфенилхлоридами / А. И. Васькевич, Р. И. Васькевич, М. В. Вовк // *Журнал органической химии*. – 2014. – Т. 50, № 6. – С. 858–863. 25. Friesner R. A. Extra Precision Glide: Docking and Scoring Incorporating a Model of Hydrophobic Enclosure for Protein-Ligand Complexes / Murphy R. B., Repasky M. P. [et. al.] // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49. – P. 6177–6196. 26. Berman H. M. Bourne: The Protein Data Bank / Westbrook J, Feng Z. [et. al.] // *Nucleic Acids Research*. – 2000. – Vol. 28. – P. 235–242.