

2000 лк та відповідне співвідношення гормонів. Визначено оптимальний час культивування – 30 діб, після чого необхідно пересівати на свіже поживне середовище. Одержаний калус пропонується використовувати для подальших досліджень з визначення вторинних метаболітів і порівняння їхнього якісного та кількісного складу з вторинними метаболітами, виділеними з природної сировини.

1. Демидова Е.В., Решетняк О.В., Носов А.М. Влияние состава живительных сред на ростовые характеристики и состав тритерпеновых гликозидов суспензионной культуры клеток женьшеня японского (*Panax japonicus var. repens*) // Биотехнология. – 2006. – № 2. – С. 32–39.
2. Болтенков Е.В., Зарембо Е.В. Регенерация и калусогенез в культуре *in vitro* тканей органов цветка видов рода *Iris L.* (*Iridaceae*) // Изв. РАН. Сер. биологическая. – 2005. – № 2. – С. 174–179.
3. Солодовниченко Н.М., Журавльов М.С., Ковальов В.М. Лікарська рослинна сировина та фітопрепарати. – Харків: Вид-во НФАУ: Золоті сторінки, 2001.
4. Комендар В.І., Скунець П.М., Гнатюк М.Ю. Зелені перлини Карпат. – Ужгород: Карпати, 1985.
5. Биотехнология растений: культура клеток / Пер. с англ. В.И. Негрука; с предисл. Р.Г. Бутенко. – М., 1987.
6. Бутенко Р.Г. Культура изолированных тканей и физиология морфогенеза растений. – М., 1962.
7. Калинин Ф.Л., Кушнир Г.П., Сарнацкая В.В. Технология микрочлониального размножения растений. – К.: Наук. думка, 1992.
8. Глеба Ю.Ю., Сытник К.М. Клеточная инженерия растений. – К., 1984.
9. Калинин Ф.Л., Сарнацкая В.В., Полтчук В.Е. Методы культуры тканей в физиологии и биохимии растений. – К., 1980.
10. Сидоров В.А. Биотехнология растений: клеточная селекция. – К., 1990.
11. Murashige T. // *Ann. Rev. Plant Physiol.* – 1974. – 25. – P. 147–148.

УДК 547.543:547.26'122

Г.М. Хоміцька, Г.Б. Шиян, С.В. Василюк, Д.Б. Баранович,  
Д.О. Хоміцький, В.І. Лубенець, В.П. Новіков  
Національний університет “Львівська політехніка”  
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

## РЕАКЦІЇ АЗОСПОЛУЧЕННЯ S-ЕСТЕРІВ 4-АМІНОБЕНЗЕНТІОСУЛЬФОКИСЛОТИ ТА ПРОГНОЗ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ТІОСУЛЬФОСПОЛУК ЗА ДОПОМОГОЮ КОМП'ЮТЕРНОЇ СИСТЕМИ PASS

© Хоміцька Г.М., Шиян Г. Б., Василюк С.В., Баранович Д.Б.,  
Хоміцький Д.О., Лубенець В.І., Новіков В.П., 2008

**Встановлено особливості перебігу реакцій азосполучення S-естерів 4-амінобензентіосульфокислоти. Здійснено прогнозований скринінг біологічної активності синтезованих сполук з використанням програми PASS.**

**The features of behavior of reactions of azocoupling S-esters of 4-aminobenzenthiosulfoacid has been established. The predicted search of biological activity of synthesized compounds with using of computerized program PASS has been performed.**

**Постановка проблеми, аналіз останніх досліджень і публікацій.** Однією з проблем сьогодення, що все частіше привертає до себе увагу науковців, є проблема захисту промислових матеріалів, сировини, виробів і конструкцій від біопошкоджень, оскільки втрати від цих пошкоджень досягають колосальних розмірів. Відомо, що у ході експлуатації матеріали, сировина та конструкції піддаються дії різноманітних мікроорганізмів, внаслідок чого погіршується товарний

вигляд матеріалів і виробів, порушуються їхні фізико-хімічні і механічні властивості, знижується термін експлуатації, звужується спектр використання [1].

Для створення продукції високої якості і надійності виникає потреба у принципово нових матеріалах з наперед заданими властивостями, покращаними показниками міцності і антибіо-корозійними характеристиками.

Особливий інтерес становить отримання барвників, які б не лише надавали матеріалам забарвлення, але й слугували б їхнім захистом від біологічного пошкодження. Біологічне пошкодження матеріалів викликаються не одним видом бактерій чи грибів, а великими групами різних мікроорганізмів, тому для захисту матеріалів від біопшкоджень можуть слугувати лише речовини, які проявляють широкий спектр антимікробної активності. До сполук з такою біологічною активністю належать S-естери 4-амінобензентіосульфокислоти [2, 3], тому є актуальним синтез на їхній основі біологічно активних барвників.

Органічні сполуки, що містять в своїй молекулі гетероатоми, є субструктурними елементами багатьох не лише синтетичних, але й ендегенних біологічно активних сполук. Це, очевидно, відображається у багатогранності і широті біологічної дії цих сполук. Саме тому вони привертають особливу увагу як об'єкти вивчення зв'язку між будовою і біологічною активністю. Спектр дії таких речовин може бути настільки широкий, що ймовірність того, що вони проявлятимуть паралельно декілька ефектів, надзвичайно велика. Жодну хімічну сполуку неможливо дослідити на всі відомі види активності [4], навіть беручи до уваги можливість сучасного висопродуктивного (highthroughput) скринінгу, оскільки скринінг також спрямовано відносно однієї чи декількох біологічних мішеней дії майбутніх ліків, що розглядаються як перспективні в певний період [5]. Єдина реальна можливість комплексного дослідження біологічної активності речовин – застосування нових технологій комп'ютерного прогнозування для оцінки ймовірних видів активності хімічних сполук з подальшим тестуванням досліджуваних речовин відповідно до результатів прогнозу.

Можливість здійснити прогноз біологічної активності сполук надає комп'ютерна система **PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances)**, що прогнозує за структурною формулою хімічної речовини 565 видів біологічної активності, які об'єднують основні і побічні фармакологічні ефекти, механізми дії, мутагенність, канцерогенність, тератогенність та ембріотоксичність [6]. Для програми PASS середня точність прогнозу в умовах ковзаючого контролю становить близько 85 %, що цілком достатньо для її застосування на практиці з метою прогнозу спектра біологічної активності нових речовин (очікувана середня точність прогнозу при випадковому вгадуванні однієї з 500 видів активності становить лише близько 0,2 %) [7–9].

**Мета роботи** – дослідження особливостей реакцій азосполучення S-естерів 4-амінобензентіосульфокислоти, отримання нових тіосульфосполук та прогнозований скринінг їхньої біологічної активності.

**Експериментальна частина. Матеріали.** Для дослідження реакцій азосполучення тіосульфо-естерів використовували метиловий, етиловий, пропіловий та трихлорметиловий S-естери 4-амінобензентіосульфокислоти, які отримано за відомими методиками [10].

ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі “SPECORD M 80” (суспензія у вазеліновому маслі та запресовка в таблетках з KBr); чистоту синтезованих речовин контролювали за допомогою ТШХ і елементним аналізом, виконаним на стандартній апаратурі для мікроаналізу.

$^1\text{H}$  ЯМР спектр записано на спектрометрі “Varian VXR-300”, (хімічні зсуви  $^1\text{H}$  виражені в  $\delta$ -шкалі відносно тетраметилсилану, а інтегральні інтенсивності відповідають зробленим віднесенням).

Комп'ютерне прогнозування біологічної активності синтезованих сполук здійснене за допомогою програми PASS [6].

**Взаємодія етилового S-естеру 4-амінобензентіосульфокислоти з хлоридом *n*-нітробензеназодіазонію.** До розчину 2,39 г (0,01 моль) етилового S-естеру 4-амінобензентіосульфокислоти в 15 мл води і 5 мл концентрованої хлоридної кислоти при  $-5\text{ }^\circ\text{C}$  додавали розчин (0,01 моля) хлориду *p*-

нітробензенадіазонію. Швидко випадав осад жовтого кольору. Реакційну масу витримували 2 год. Осад відфільтровували, промивали водою, сушили на повітрі. Вихід сполуки (4б) 3,4 г (92 %).

Аналогічно було здійснено взаємодію усіх відібраних для досліджень тіосульфоестерів з хлоридом п-нітробензенадіазонію та хлоридом п-метилбензенадіазонію.

**Взаємодія ароматичних моно- та дизаміщених амінів з тіосульфатними солями діазонію.**

**Діазотування етилового S-естеру 4-амінобензентіосульфоїкислоти.** 2 г (0,0096 моля) етилового естеру 4-амінобензентіосульфоїкислоти розчиняли при нагріванні в 3 мл концентрованої хлоридної кислоти і 10 мл води. До утвореного розчину додавали ще 50 мл води і при охолодженні ( $-3-0^{\circ}\text{C}$ ) та енергійному перемішуванні краплями додавали розчин 0,7 г (0,01 моль) натрій нітриту в 5 мл води. Кінець діазотування перевіряли на йодкрохмальному папірці. Розчин фільтрували.

Аналогічно було здійснено діазотування метилового і пропілового S-естерів 4-амінобензентіосульфоїкислоти.

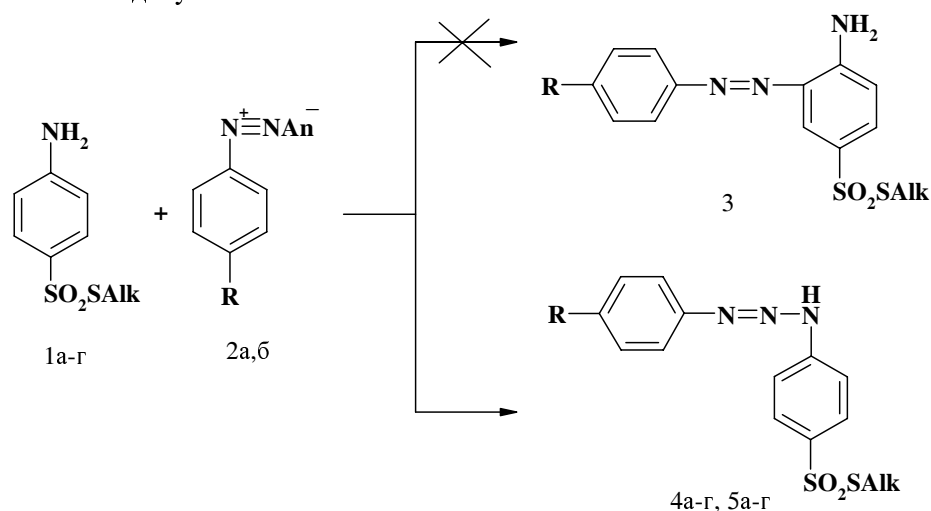
**Азосполучення п-нітроаніліну з тіосульфатними солями діазонію** До розчину 0,76 г (0,006 моля) п-нітроаніліну в 1 мл хлоридної кислоти і 10 мл води при перемішуванні і охолодженні ( $-3-0^{\circ}\text{C}$ ) повільно прикапували розчин тіосульфатної солі діазонію. Для підтримки необхідної слабкокислої ( $\text{pH}=6,5$ ) реакції середовища додавали розчин натрій ацетату. Реакційну масу витримують 2 год. Осад, що випав, відфільтровували і промивали холодною водою. Суміш продуктів 6 і 4 розділяли фракційною кристалізацією із спирту.

Аналогічно було здійснено азосполучення аніліну з тіосульфатними солями діазонію.

**Азосполучення м-фенілендіаміну з тіосульфатними солями діазонію.** До розчину 0,6 г (0,006 моля) м-фенілендіаміну в 1 мл хлоридної кислоти і 5 мл води при перемішуванні і охолодженні ( $-3-0^{\circ}\text{C}$ ) повільно прикапували розчин тіосульфатної солі діазонію. Для підтримки необхідної слабкокислої ( $\text{pH}=6,5$ ) реакції середовища додавали розчин натрій ацетату. Реакційну масу витримують 2,5 год. Осад, що випав, відфільтровували, промивали холодною водою, кристалізували із метанолу.

**Обговорення результатів.** Вивчення реакцій азосполучення тіосульфоестерів здійснено на основі малотоксичних високоефективних S-алкілових естерів 4-амінобензентіосульфоїкислоти (1а-г), які проявляють антимікробну дію щодо деяких штамів грибів та бактерій навіть у концентрації 1 мкг/л.

Нами досліджено реакції азосполучення, в яких вищезгадані тіосульфоестери (1а-г) використано як азоскладову.

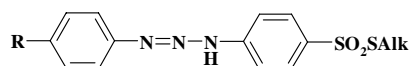


Alk = CH<sub>3</sub> (1а, 4а, 5а), C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (1б, 4б, 5б), C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (1в, 4в, 5в), CCl<sub>3</sub> (1г, 4г, 5г)

R = NO<sub>2</sub> (2а, 4а-г), CH<sub>3</sub> (2б, 5а-г)

При азосполученні первинна атака катіона арилідіазонію відбувається по атому нітрогену тіосульфоестерів (1а-г) з утворенням, як свідчать дані ІЧ та <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопій, сполук (4а-г, 5а-г), а не сполук (3) які ми очікували.

## Характеристики сполук 4а-г, 5а-г

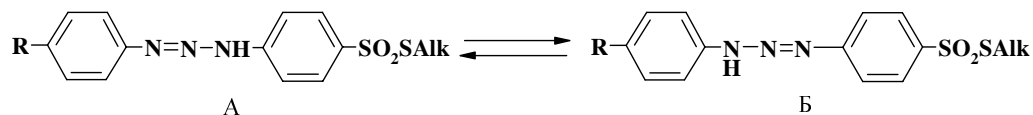


№ з/п	R	Alk	Вихід, %	T <sub>топл</sub> , °C	Знайдено		ІЧ спектр, ν, см <sup>-1</sup>	Брутто-формула
					Обчислено			
					N	S		
4а	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	95		15,67 15,90	17,96 18,20		C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
4б	NO <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	92		15,07 15,29	17,27 17,50		C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
4в	NO <sub>2</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	85		14,56 14,73	16,71 16,86		C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
4г*	NO <sub>2</sub>	CCl <sub>3</sub>	82		12,04 12,29	13,88 14,07		C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Cl <sub>3</sub>
5а	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	83		12,87 13,07	19,82 19,95		C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
5б	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	82		12,29 12,53	18,91 19,12		C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
5в	CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	81		11,85 12,02	18,08 18,35		C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
5г**	CH <sub>3</sub>	CCl <sub>3</sub>	82		9,75 9,89	14,87 15,10		C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub>

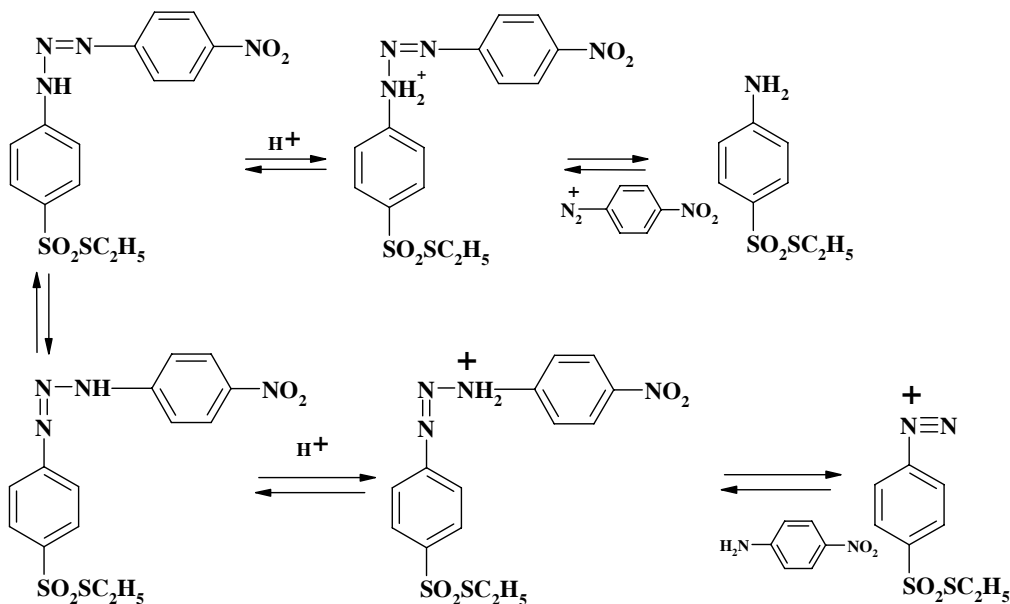
\* Cl Знайдено; Обчислено.

\*\*Cl Знайдено; Обчислено.

Діазаміносполуки у розчинах існують у вигляді рівноважної суміші таутомерів А, Б з перевагою того, в якому протон міститься біля атома нітрогену, що зв'язаний з електороакцепторнішим залишком арена.



Кожен з цих таутомерів розщеплюється під дією кислот на катіон діазонію та амін, як показано для сполуки (4б) такою схемою:



У результаті таких процесів побічно, внаслідок сполучення катіона діазонію з амінами, можуть утворюватись інші азосполуки. Даними ТШХ та  $^1\text{H}$  ЯМР спектром (рис. 1) підтверджено, що в досліджуваному випадку було отримано лише сполуку (4б) і інших домішок вона не містила.

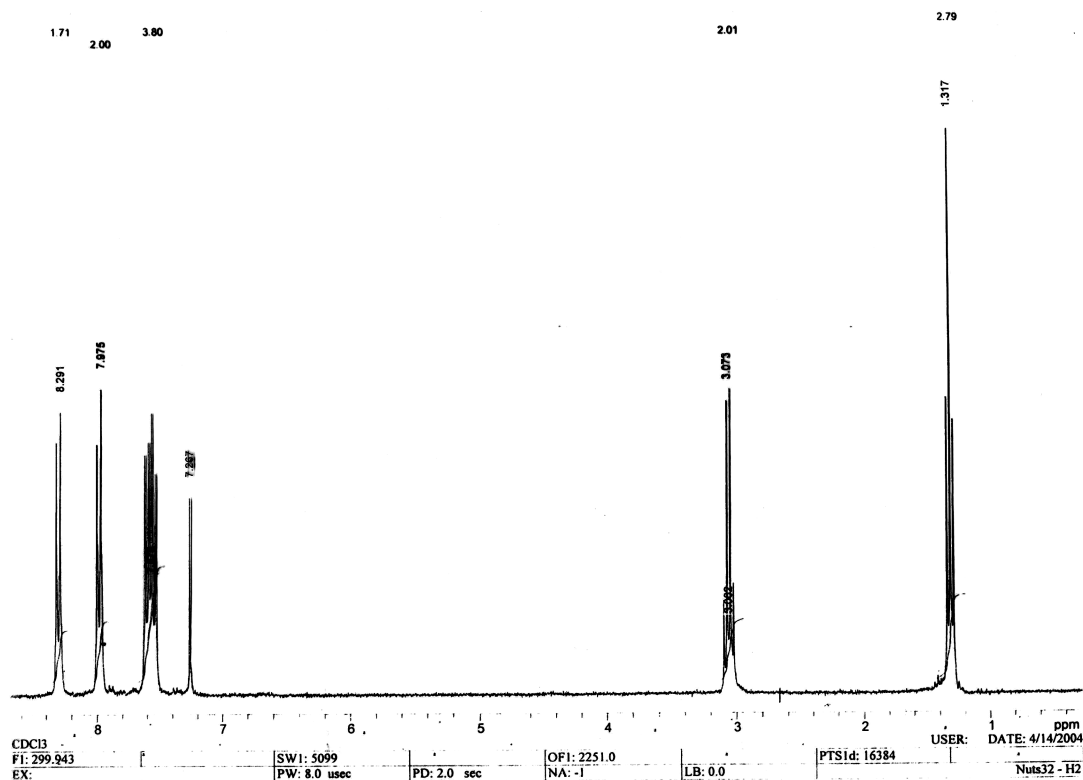
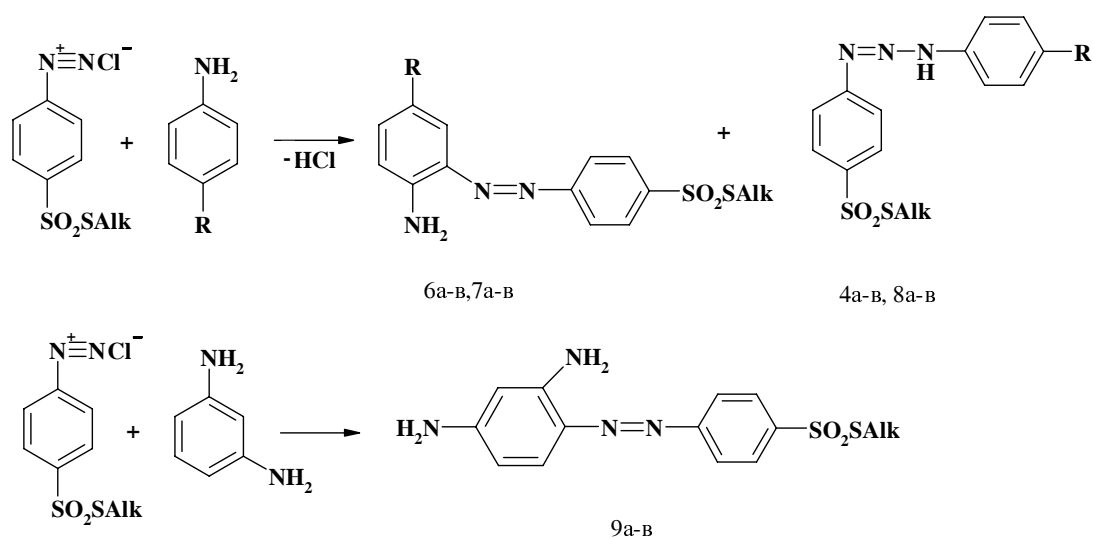


Рис. 1.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки 4б

Спроби виконати ізомеризацію продукту (4б) з утворенням продукту (3) не дали позитивного результату. Тому нами здійснено дослідження реакцій азосполучення, в яких тіосульфоестри (1а-в) використано як діазоскладові.



Alk = CH<sub>3</sub> (а), C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (б), C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (в)

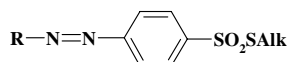
R = NO<sub>2</sub> (4а-в, 6а-в), H (7а-в, 8а-в)

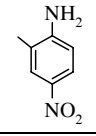
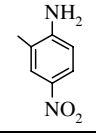
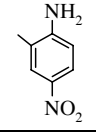
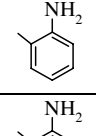
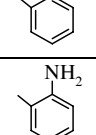
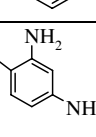
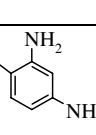
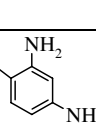
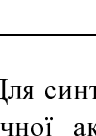
Діазосполуки на основі тіосульфоестерів (1а-г) одержано у вигляді розчинів. Азосполучення відбувалось у водному розчині. Під час здійснення азосполучення тіосульфатних солей діазонію з *m*-нітроаніліном та аніліном у водному середовищі нами виділено продукти (6а-в,7а-в) жовтого забарвлення з невеликою домішкою сполук (4а-в, 8а-в), про що свідчать дані ТШХ.

При азосполученні тіосульфатних солей діазонію з *m*-фенілендіаміном отримано азобарвники (9а-в) червоного забарвлення, розчинні у органічних розчинниках і малорозчинні у воді. Дослідження методом ІЧ спектроскопії свідчать про наявність вільних аміногруп у продуктах (9а-в). За даними ТШХ в ході реакції утворюються й інші продукти, які, очевидно, є наслідком сполучення катіона діазонію з амінами.

Таблиця 2

Характеристики сполук 6а-в,7а-в,8а-в



№ з/п	R	Alk	Вихід, %	T <sub>топл.</sub> , °C	Знайдено Обчислено		ІЧ спектр, ν, см <sup>-1</sup>	Брутто- формула
					N	S		
6а		CH <sub>3</sub>	84		$\frac{15,68}{15,90}$	$\frac{18,03}{18,20}$		C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
6б		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	81	138-140	$\frac{15,24}{15,29}$	$\frac{17,31}{17,50}$		C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
6в		C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	80		$\frac{14,54}{14,73}$	$\frac{16,82}{16,86}$		C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
7а		CH <sub>3</sub>	82		$\frac{13,49}{13,76}$	$\frac{20,84}{21,00}$		C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
7б		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	82		$\frac{12,97}{13,16}$	$\frac{19,90}{20,08}$		C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
7в		C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	79		$\frac{12,43}{12,60}$	$\frac{19,04}{19,23}$		C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
9а		CH <sub>3</sub>	60		$\frac{17,26}{17,38}$	$\frac{19,62}{19,89}$		C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
9б		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	55	97	$\frac{16,41}{16,65}$	$\frac{18,77}{19,06}$		C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
9в		C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	53		$\frac{15,84}{15,99}$	$\frac{18,07}{18,30}$		C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub> O <sub>2</sub>

Для синтезованих у ході роботи тіосульфатів нами був здійснений прогнозований скринінг біологічної активності з використанням комп'ютерної програми PASS. Отримані результати прогнозу (табл. 3) біологічної активності свідчать про доцільність експериментальних біологічних

досліджень антипротозойного (*Antiprotozoal (Babesia, Trypanosoma)*) та психотропного (*Psychotropic*) ефектів для сполук (4а-г, 5а-г), а також на доцільність вивчення для вказаних сполук їхнього впливу на релаксацію м'язів (*Muscle relaxant*) та лікування автоімунних розладів (*Autoimmune disorder treatment*). Для сполук (4б, 6б, 7б, 9б) доцільно виконати експериментальні дослідження антифунгального (*Antifungal*) ефекту, а для сполук (7а, 9а) – протизапального (*Antiinflammatory, intestinal*) (табл. 3).

Таблиця 3

**Прогноз спектра біологічної активності синтезованих сполук з ймовірністю  $P_a > 70\%$**

№ спол.	Ймовірність наявності певного біологічного ефекту $P_a, \%$											
	<i>Antiprotozoal (Babesia)</i>	<i>Antiprotozoal (Trypanosoma)</i>	Mutagenic, Salmonella	Antifungal	Carcinogenic	Mutagenic	Teratogen	Autoimmune disorders treatment	Muscle relaxant	Psychotropic	Toxic	Antiinflammatory, intestinal
4а	91,9	76,0	72,9	-	-	-	-	70,7	70,7	70,7	-	-
4б	89,5	70,9	-	70,7	-	-	-	-	-	-	-	-
4в	87,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4г	91,9	74,8	84,1	-	77,1	81,0	72,4	70,1	70,1	70,1	-	-
5а	90,9	71,8	-	-	-	-	-	72,4	72,4	72,4	-	-
5б	88,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5в	86,8	-	-	-	-	-	-	72,0	72,0	72,0	-	-
5г	90,9	70,8	72,1	-	-	-	-	71,8	71,8	71,8	-	-
6а	-	-	71,8	-	83,9	-	-	-	-	-	85,2	-
6б	-	-	-	72,2	73,7	-	-	-	-	-	78,4	-
6в	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	82,4	-
7а	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	78,6	71,2
7б	-	-	-	76,4	-	-	-	-	-	-	-	-
7в	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	74,6	-
9а	-	-	-	-	80,6	-	-	-	-	-	82,6	71,3
9б	-	-	-	74,9	-	-	-	-	-	-	74,1	-
9в	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	78,2	-
I	-	-	-	-	88,1	-	75,2	-	-	-	93,4	76,1
II	-	-	-	-	-	-	73,7	-	-	-	-	-
III	-	-	-	-	-	-	95,8	-	-	-	93,1	-

I – червоний стрептоцид;

II – еозин;

III – тартазин.

Результати прогнозу біологічної активності свідчать також про ймовірність прояву деякими з досліджуваних сполук притаманних більшості барвників токсичного, канцерогенного, мутагенного і канцерогенного ефектів. Зокрема, сполуки (9а-в) з ймовірністю 74–83 % проявлятимуть токсичний ефект, а для сполука (9а) ще й канцерогенний з ймовірністю 80,6 %, проте для схожого за структурою до вказаних сполук червоного стрептоциду, який ще не так давно використовувався як лікарський препарат, ймовірність (розрахована за програмою PASS) прояву, попри корисні ефекти, токсичного ефекту становить 93,4 %, а канцерогенного 88,1 %. Для сполуки 4г ймовірність

тератогенного ефекту 72,4 %, тоді як розрахована за системою PASS ймовірність цього ефекту для дозволених до використання харчових барвників, таких, як еозин та тартразин, становить 73,7 та 95,8 % відповідно.

Враховуючи те, що розрахована за допомогою комп'ютерної програми PASS ймовірність прояву синтезованими речовинами небажаних шкідливих ефектів є високою, але нижчою порівняно із сполуками, дозволеними до використання, доцільно здійснити експериментальні біологічні дослідження прояву цими сполуками корисних ефектів за напрямками, відібраними з допомогою цієї самої програми і поданими вище.

**Висновки.** 1. Синтезовано нові тіосульфосполуки та досліджено можливість використання S-естерів 4-амінобензентіосульфокислоти – як діазо-, так і азоскладових в реакції азосполучення.

2. Здійснено прогнозований скринінг біологічної активності синтезованих сполук з використанням програми PASS, показано доцільність експериментальних досліджень синтезованих тіосульфосполук, а також вибрано їхні перспективні напрямки.

1. *Биоповреждения в промышленности: Сб. науч. работ. – Горький: ГГУ, 1983. – 100 с.*
2. Болдырев Б.Г., Стояновская Я.И., Ванчак Л.А. // *Журн. орг. хим.* – 1967. – Т. 3. – С. 1073–1075.
3. Болдырев Б.Г., Билозор Т.К., Вязло Р.И. и др. // *Биоповреждения в промышленности. – Горький: ГГУ, 1983. – С. 44–52.*
4. Баренбойм Г.М., Маленков А.Г. *Биологически активные вещества. Новые принципы поиска.* – М.: Наука, 1986. – 362 с.
5. Арчаков А.И., Пороиков В.В. *Биоинформатика. Новые биомедицинские технологии // Обзор.* – М.: НИИ биомедицинской химии РАМН, 1999. – 47 с.
6. Глорозова Т.А., Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Пороиков В.В. // *Хим.-фарм. журн.* – 1998. – Т. 32, № 12. – С. 32–39.
7. Lagunin A., Stepanchikova A., Filimonov D., Poroikov V. // *Bioinformatics.* – 2000. – Vol. 16(8). – P. 747–748.
8. Filimonov D., Poroikov V., Borodina Yu., Glorizova T. // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* – 1999. – Vol. 39(4). – P. 666–670.
9. Poroikov V.V., Filimonov D.A., Borodina Yu.V., Lagunin A.A., Kos A. // *J. Chem. Inform. Comput. Sci.* – 2000. – Vol. 40 (6). – P. 1349–1355.
10. Болдырев Б.Г., Стояновская Я.И., Ванчак Л.А. // *Журн. орг. хим.* – 1967. – Т.3. – С. 1073–1075.

**Робота виконана за підтримки фонду фундаментальних досліджень (проект №Ф25.3/061).**