

ІМІДАЗО- ТА ПІРИМІДИНОАНЕЛЬОВАНІ ПІРИДО[3,2-*d*] ПІРИМІДИНИ. СИНТЕЗ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ

І.В.Дяченко¹, Р.І.Васькевич¹, А.І.Васькевич², М.В.Вовк¹

¹Інститут органічної хімії НАН України

02660, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: irina_chem@ukr.net

²Національний технічний університет України «КПІ»

Ключові слова: піридопіримідини; електрофільна внутрішньомолекулярна циклізація; анелювання; поліциклічні системи; арилсульфенілхлориди; йод; поліфосфорна кислота; прогнозування біологічної дії

Проаналізовані та систематизовані літературні джерела, які стосуються біологічної активності піридо[3,2-*d*]піримідинів та конденсованих поліциклічних систем на їх основі. Узагальнені основні методи синтезу полігетероциклів із піридо[3,2-*d*]піримідиновим фрагментом та розкрито синтетичний потенціал реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації як зручного інструмента для спрямованого конструювання азоло- та азіноанельованих піридо[3,2-*d*]піримідинових структур. Досліджена регіохімія анелювання функціонального фрагмента 2-аліл(цинаміл)амінопіридо[3,2-*d*]піримідину під дією трьох типів електрофільних реагентів: йоду, поліфосфорної кислоти та арилсульфенілхлоридів. Виявлена залежність напрямку внутрішньомолекулярної гетероциклізації від природи субстрату, електрофілу та характеру реакційного середовища. Знайдено, що 2-аліламінопіридо[3,2-*d*]піримідин при дії поліфосфорної кислоти утворює лінійний імідазопіридопіримідинон, натомість в умовах йодоциклізації та арилсульфенілювання переважно утворюються трициклічні імідазоанельовані піридопіримідини анулярної будови. Виявлена регіоселективність анелювання цинамільного фрагмента 2-цинаміламінопіридо[3,2-*d*]піримідину. Зокрема, при взаємодії з поліфосфорною кислотою та арилсульфенілхлоридами утворюються лінійні тетрагідропіридопіридо[3,2-*d*]піримідини, а реакція йодоциклізації приводить до анулярного ізомера. Віртуальний скринінг синтезованих сполук показав, що вони потенційно можуть виявляти широкий спектр біоактивності.

IMIDAZO(PYRIMIDINE)ANNELATED PYRIDO[3,2-*d*]PYRIMIDINE. THE SYNTHESIS AND PREDICTION OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY

I.V.Dyachenko, R.I.Vaskevich, A.I.Vaskevich, M.V.Vovk

Key words: pyridopyrimidines; electrophilic intramolecular cyclization; annelation; polycyclic system; arylsulphenylchlorides; iodine; polyphosphoric acid; prediction of biological activity

The literature references concerning the biological activity of pyrido[3,2-*d*]pyrimidines and condensed polycyclic systems based on them have been systematized and analyzed. The main methods of the synthesis of polyheterocycles containing the pyrido[3,2-*d*]pyrimidine moiety have been summarized. The synthetic potential of the electrophilic intramolecular cyclization as a convenient tool for the directed design of azolo- and azinoannelated pyrido[3,2-*d*]pyrimidine structures has been found. Regiochemistry of annelation of the functional fragment of 2-allyl(cinnamyl)aminopyrido[3,2-*d*]pyrimidines has been studied under the action of three types of electrophilic reagents: iodine, polyphosphoric acid and arylsulphenylchlorides. The correlations have been found between the nature of substrate, electrophile, reaction conditions and the direction of intramolecular cyclization. It has been found that cyclization of 2-allyl(cinnamyl)aminopyrido[3,2-*d*]pyrimidines in the presence of polyphosphoric acid leads to linear forms of imidazopyridopyrimidinon, while in the conditions of iodocyclization and arylsulphenylation the tricyclic imidazoannelated pyridopyrimidines of the angular structure are mainly formed. Regioselectivity of annelation of the 2-cinnamyl moiety of aminopyrido[3,2-*d*]pyrimidine has been found. In particular, treatment of 2-cinnamylaminopyrido[3,2-*d*]pyrimidine with arylsulphenylchlorides or polyphosphoric acid results in formation of the linear tetrahydropyrido[3,2-*d*]pyrimidines, and iodocyclization leads to an angular isomer. The virtual screening of the compounds synthesized has shown that they may potentially exhibit a wide range of bioactivity.

ИМИДАЗО- И ПИРИМИДИНОАННЕЛИРОВАННЫЕ ПИРИДО[3,2-*d*]ПИРИМИДИНЫ. СИНТЕЗ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

И.В.Дяченко, Р.И.Васькевич, А.И.Васькевич, М.В.Вовк

Ключевые слова: пиридопиримидины; электрофильная внутримолекулярная циклизация; анелирование; полициклические системы; арилсульфенилхлориды; йод; полифосфорная кислота; прогнозирование биологической активности

Проанализированы и систематизированы литературные источники, касающиеся биологической активности пиридо[3,2-*d*]пиримидинов и конденсированных полициклических систем на их основе. Обобщены основные методы синтеза полигетероциклов с пиридо[3,2-*d*]пиримидиновым фрагментом и раскрыт синтетический потенциал реакции электрофильной внутримолекулярной циклизации как удобного инструмента для направленного конструирования азоло- и азиноанеллирования пиридо[3,2-*d*]пиримидиновых структур. Исследована региохимия анеллирования функционального фрагмента 2-аллил(цинамил)аминопиридо[3,2-*d*]пиримидинов под действием трех типов электрофильных реагентов: йода, полифосфорной кислоты и арилсульфенилхлоридов. Выведена зависимость направления внутримолекулярной циклизации от природы субстрата, электрофила и характера реакционной среды. Найденно, что 2-аллиламинопиридо[3,2-*d*]пириимидин при действии полифосфорной кислоты образует линейный имидазопиридопириимидинон, в то время как в условиях йодоциклізації та арилсульфенілювання переважно утворюються трициклічні імідазоанеліровані піридопіримідини анулярного строення. Виявлена регіоселективність анелірування цинамільного фрагмента 2-цинаміламінопіридо[3,2-*d*]піримідину. В частності, при взаємодії з поліфосфорною кислотою та с арилсульфенілхлоридами утворюються лінійні тетрагідропіридо[3,2-*d*]піримідини, а реакція йодоциклізації приводить к анулярному ізомеру. Віртуальний скринінг синтезованих соединений показав, що вони потенційно можуть проявлять широкий спектр біоактивності.

Зацікавленість фахівців області медичної хімії поліциклічними сполуками з піридо[3,2-*d*]піримідиновими субдиницями та потреба у пошуку нових ефективних методів синтезу таких систем зумовлена широким спектром біологічної активності як самих піридо[3,2-*d*]піримідинів, так і їх конденсованих похідних.

В ряду піридо[3,2-*d*]піримідинів відомі сполуки, які виявляють терапевтичну дію до різного роду запальних процесів, алергії та захворювань аутоімунного характеру [1, 2], дерматологічних, лімфатичних та імунодефіцитних порушень [2]. Деякі піридо[3,2-*d*]піримідини відзначаються схильністю до інгібування фосфатидилінозитол-3-кінази, що є передумовою контролю над нейродегенеративними розладами, використовуються для попередження астми, панкреатиту, поліорганної недостатності, а також при лікуванні ниркових та легневих захворювань. Важливим біомедичним аспектом піридо[3,2-*d*]піримідинів є здатність до агрегації тромбоцитів, вплив на рухливість сперматозоїдів та регулювання процесу відторгнення трансплантатів [3]. Значна кількість похідних даного типу конденсованих структур характеризується активністю щодо серцево-судинних захворювань, зокрема, атеросклерозу, гіпертензії, ангіни, серцевої недостатності [3, 4].

Окрім цього, похідні піридо[3,2-*d*]піримідинів застосовуються в комплексній терапії попередження та лікування інфекційних захворювань, викликаних вірусами родини *Flaviviridae*, зокрема HCV (гепатиту С) [5-8]. Не менш значимою є функція піридо[3,2-*d*]піримідинів як лігандів при вивченні локалізації рецепторів, що знаходить застосування при лікуванні станів, викликаних їх патологічною активацією в організмі людини, домашніх та сільськогосподарських тварин [9, 10]. Важливою характеристикою таких конденсованих систем є знеболювальна дія, яка реалізується шляхом модуляції функції ванілоїдних рецепторів (VR1) [11]. Моделювання активності кінезинового білка мітотичного веретена за допомогою похідних піридо[3,2-*d*]піримідинового ряду дає можливість лікування клітинних проліферативних захворювань та розладів [12].

Суттєвим біомедичним аспектом функціоналізованих піридо[3,2-*d*]піримідинів є їх застосування в ролі антагоністів гістамінових рецепторів H3 [13, 14] та рецептора пептидного гормону греліну (GHSr-1A) при лікуванні діабету II типу і ожиріння [15]. Не менш серйозним також є лікування пацієнтів із передраковими ураженнями, де похідні піридо[3,2-*d*]піримідинів проявили себе як інгібітори росту пухлинних клітин [16].

Серед представників даного типу конденсованих піридопіримідинових систем також знайдені інгібітори фолат-залежних ферментів, зокрема

AICAR (рибонуклеотид 5-аміноімідазол-4-карбоксаміду) трансформілази [17], тирозинкінази [18] та ВІЛ-1-рибонуклеази Н [19]. Варто також зазначити, що поліциклічні сполуки з піридо[3,2-*d*]піримідиновими ядрами характеризуються високою бактерицидною дією щодо *Pseudomonas aeruginosa* та фунгіцидною по відношенню до *Fusarium* і *Candida*, яка близька до активності відомого антибіотика ципрофлоксацину та препарату ністатину [20].

До описаних методів одержання гетероанельованих піридо[3,2-*d*]піримідинів належать іридій-каталізоване внутрішньомолекулярне крос-сполучення третинного амінного або амідного фрагментів 2-тетрагідроізохінолінпіколінамідів, крос-сполучення 3-ізотіоціанатопіридино-2-карбоксилату з 1,2-діамінами або 1,2-амінотіолами за Бухвальдом-Хартвігом, нуклеофільна міжмолекулярна циклізація ізоціанатопіридинкарбоксилатів із алкіламінами та циклоконденсація 2-тіоксопіридопіримідинонів із гідразоноілгалогенідами [21].

Разом з тим, недостатня дослідженість поліциклічних систем із піридо[3,2-*d*]піримідиновим фрагментом є спонукальним моментом до створення нових селективних методів синтезу та детального вивчення їх хімічних і біологічних властивостей. Ефективним підходом для досягнення цієї мети видається реакція електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації (ЕВЦ), яка раніше була успішно опробована на 2-*S*-алкенил(алкініл)функціоналізованих тієнопіримідинах [22, 23], піразолопіримідинах [24-26], піридо[3,4-*d*]піримідинах [27, 28] та птеридинах [29]. Імідазолідино- та піримідианоанелювання з використанням методу ЕВЦ було вдало продемонстровано на прикладах 2-*N*-алкенил(алкініл)піразолопіримідинів [26] та піридо[2,3-*d*]піримідинів [30].

Стартовою сполукою для проведення нашого дослідження став 2-хлоропіридо[3,2-*d*]піримідинон **1**, який взаємодіє з відповідними амінами був перетворений на 2-*N*-аліл(цинаміл)- похідні **2a, b** із виходами 82-83%. Останні були використані як ключові субстрати в процесах гетероанелювання за допомогою реакції ЕВЦ під дією поліфосфорної кислоти (ПФК), йоду та арилсульфенілхлоридів.

Для 2-*N*-алілпіридо[3,2-*d*]піримідин-4(3*H*)-ону **2a**, атом азоту в піридиновому циклі якого розміщений в *пара*-положенні до функціонального фрагмента, виявлена своя специфіка кислотної циклізації при дії ПФК. Зокрема, на відміну від *мета*-аналога – піридо[2,3-*d*]піримідинону, для якого характерне ангулярне анелювання імідазолідинового циклу при нагріванні в ПФК при 110°C впродовж 1 год [30], субстрат **2a** піддається ЕВЦ тільки при нагріванні реакційної суміші при 140°C протягом 3 год із утворенням лінійного продукту анелювання – дигідроімідазопіридопіримідинону **3**.

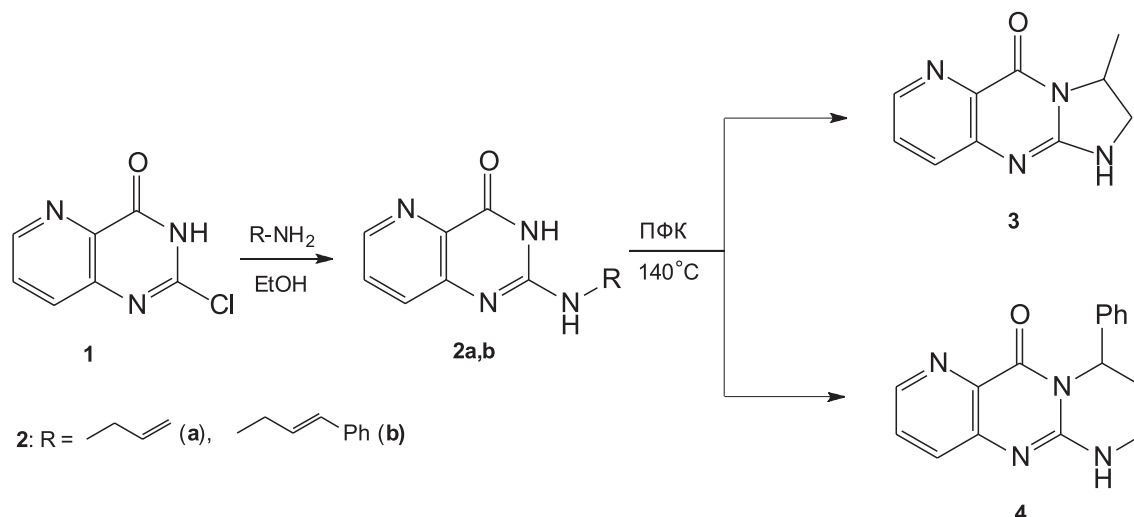


Схема 1

В аналогічних умовах 2-*N*-цинамільпіrido[3,2-*d*]піримідинон **2b** перетворюється на піrido[3,2-*d*]піримідо[1,2-*a*]піримідин-11(7*H*)-он **4** із лінійним розташуванням гетеро ядер (схема 1).

Висновки стосовно регіохімії анелювання та будови синтезованих сполук **3** та **4** зроблено на основі їх спектральних параметрів. Так, в спектрах ЯМР ^{13}C спостерігаються сигнали при 159,10 м.ч та 159,97 м.ч. відповідно, що є характерним для атома вуглецю карбонільної групи лінійних трициклічних систем [26]. Валентні асиметричні коливання $\text{C}=\text{O}$ групи вказаних сполук в ІЧ-спектрах відзначаються інтенсивними смугами при 1691-1694 cm^{-1} , що підтверджує саме лінійне розташування гетероядер.

При проведенні йодоциклізації 2-аліламінозаміщеного субстрату **2a** із використанням трикратного надлишку йоду в оцтовій кислоті та подальшою обробкою первинно утвореної солі йодидом та ацетатом натрію було отримано із виходом 76% продукт регіоселективного анелювання – 1-йодометил-2,3-дигідрімідазо[1,2-*a*]піrido[2,3-*e*]піримідин-5(1*H*)-он **5**. При проведенні аналогічних перетворень у хлороформі спостерігається зниження селективності та утворення суміші продуктів двох конкуруючих напрямків гетероциклізації ангулярної **5** та лінійної **6** природи у співвідношенні 9:1. Останній фіксується тільки в ЯМР ^1H спектрі первинно утвореної суміші солей і його не вдається виділити в процесі подальшої обробки. При цьому вихід мажорної сполуки **5** набагато вищий порівняно з відповідним імідазо[1,2-*a*]піrido[2,3-*d*]піримідином [30].

Для строгого підтвердження ангулярної будови йодометилпохідної **5** було проаналізовано ІЧ-спектр зі смугою поглинання валентних коливань групи $\text{C}=\text{O}$ при 1644 cm^{-1} та спектр ЯМР ^{13}C із її хіміч-

ним зсувом при 166,80 м.ч., що узгоджується з попередніми експериментальними даними споріднених структур [26, 30]. Протони сусідніх магнітно нееквівалентних груп C^1H , CH_2I та протон ароматичної системи C^9H були ідентифіковані за допомогою двомірного експерименту ЯМР ^1H NOSY, в якому зафіксовані відповідні крос-піки, що характеризують спин-спінову взаємодію між протонами вказаних груп та підтверджують ангулярне розташування гетероядер у трициклічній системі **5**.

Результатом взаємодії 2-цинаміламінопохідної **2b** із надлишковою кількістю йоду в оцтовій кислоті або у хлороформі та подальшою обробкою йодидом і ацетатом натрію є виділений із виходом 74% продукт регіоселективного ангулярного анелювання – 2-йодо-1-феніл-3,4-дигідро-1*H*-піrido[2,3-*e*]піримідо[1,2-*a*]піримідин-6(2*H*)-он **7**. Для встановлення регіохімії гетероанелювання цинамільного фрагмента в заданих умовах та будови кінцевої сполуки **7** найінформативнішим виявився метод ІЧ-спектроскопії, валентні коливання карбонільної групи в якому проявляються при 1650 cm^{-1} (схема 2).

Дослідження регіохімії анелювання імідазольного та піримідинового ядер до піrido[3,2-*d*]піримідинової системи сполук **2a,b** проводилось також із використанням арилсульфенілхлоридів **8a,b**. Оскільки сульфенілхлориди належать до слабких електрофільних реагентів, у середовищах з низькою іонізуючою здатністю відбувається просте приєднання ArSCl до олефінів [31]. Встановлено, що реакція сульфенілхлориду **8a** із аліламінопіридопіримідином **2a** у хлороформі перебігає за механізмом Ad_E з утворенням продукту приєднання до подвійного $\text{C}=\text{C}$ зв'язку субстрату проти правила Марковнікова **9**, який характеризується

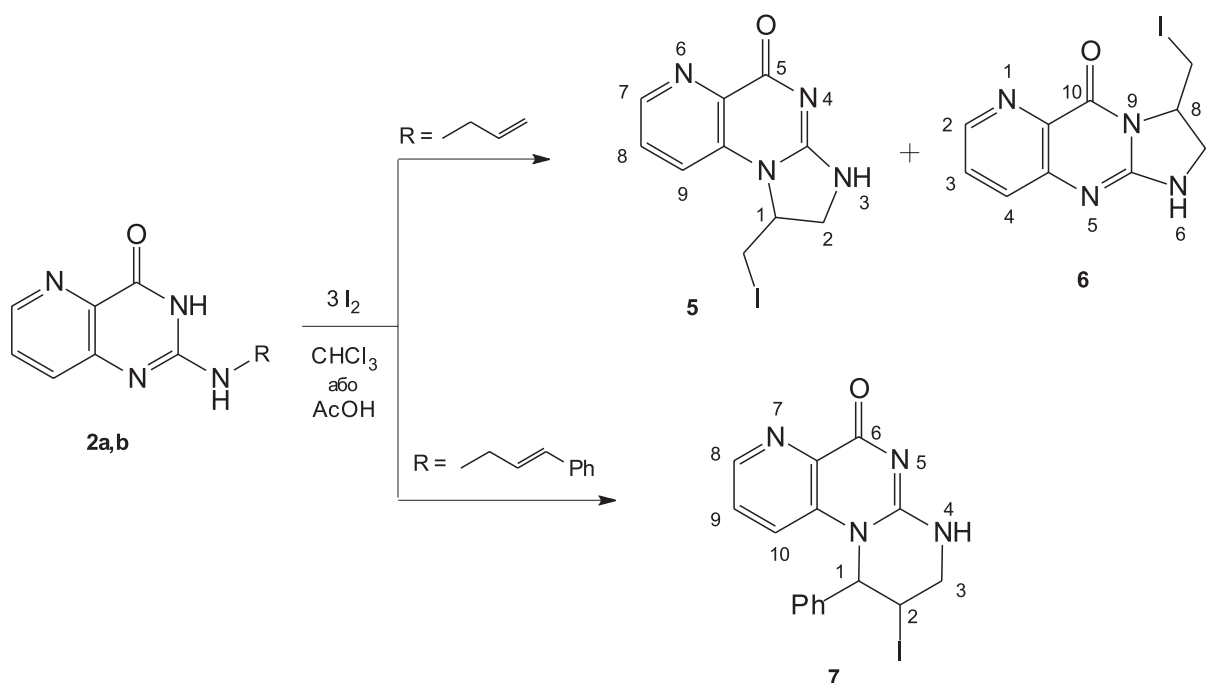


Схема 2

смугою поглинання карбонільної групи в ІЧ-спектрі при 1691 см⁻¹ та фіксується в хроматомас-спектрі як основний продукт (*m/z* 361 [M+1]⁺) (схема 3).

Заміна хлороформу на більш полярний нітрометан та використання еквівалентної кількості перхлорату літію як «допінг-добавки» [31, 32] дозволяють змістити напрямок перебігу реакції в бік процесу анелювання нових гетероциклів до піридопиримідинової системи. Раніше досліджена нами реакція циклосульфенілювання 2-*N(S)*-функціоналізованих піридо[2,3-*d*]піримідинів, піридо[3,4-*d*]піримідинів та птеридинів [28-30] відзначилась високою регіо- та стереоселективністю і на субстраті **2b**, проте анелювання алільного фрагмента сполуки **2a** виявилось менш селективним у порівнянні з попередніми прикладами [28-30] та відбувається з утворенням двох типів ізомерних продуктів **10** та **11**, що є більш характерним для неконденсованих піримідинових систем [33, 34]. При дотриманні препаративних особливостей такого типу перетворень, зокрема, проведення реакції

в сильнополярному нітрометані в присутності перхлорату літію було зrealізовано анелювання імідазолідинового та тетрагідропіримідинового ядер алкенілфункціональних замісників за імінним та амідним атомами нітрогену і отримані поліциклічні продукти ангулярної **10** та лінійної **12** будови відповідно. Утворення лінійної системи **11** фіксується в ПМР спектрі первинно утвореної суміші перхлоратів та не спостерігається при подальшій обробці ацетатом натрію (схема 4).

Поглинання карбонільної групи в ІЧ-спектрах сполук **10**, **12** (1694 та 1697 см⁻¹ відповідно) та її сигнали в ЯМР ¹³C спектрах при 160.12 і 162.09 м.ч. вказують на лінійне розташування гетероядер в одержаних системах, що принципово відрізняється від регіохімії ЕВЦ споріднених азинопіримідинових систем [28-30]. Причина такого факту, найвірогідніше, обумовлена впливом атома азоту в піридиновому циклі на нуклеофільність атомів азоту піримідинового циклу і високою ймовірністю утворення внутрішнього водневого зв'язку шля-

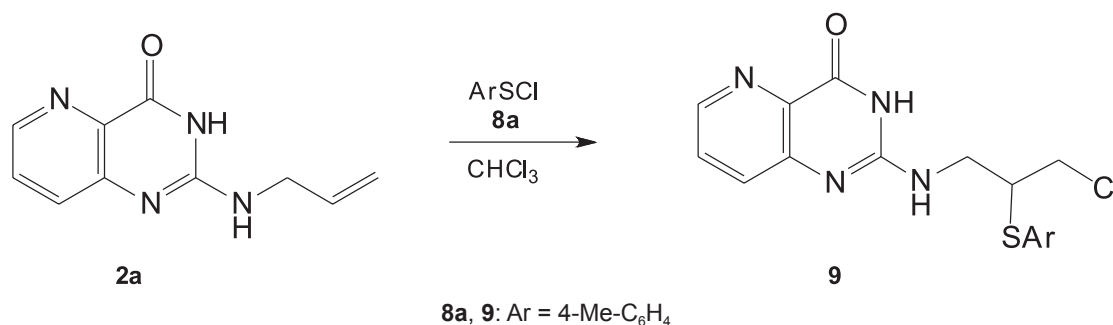


Схема 3

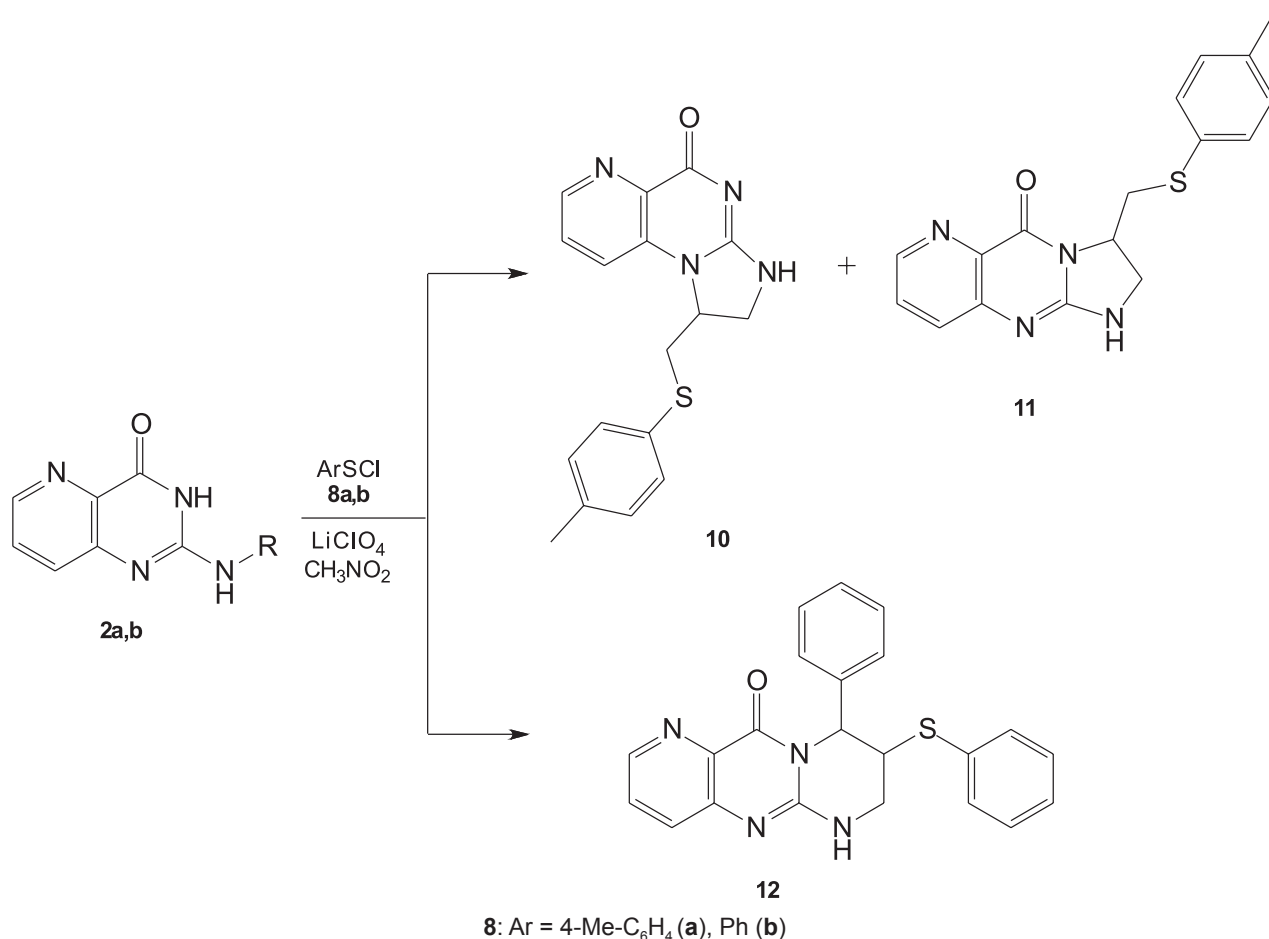


Схема 4

хом оксиміно-амідної таутомерії та координації гідроксильної групи неподіленою електронною парою атома нітрогену піридинового ядра.

Для достовірного встановлення будови нової трициклічної сполуки **10** було застосовано метод двомірної кореляції NOESY, наявність характерних крос-пиків, в якій відображає спін-спінову взаємодію протонів магнітно-нееквівалентних груп C¹H, CH₂I та протона ароматичної системи C⁹H, що суперечить даним ІЧ-спектроскопії та вказує на ангулярне розташування гетероядер у трициклічній структурі **10**. Аналіз отриманих таким чином

результатів показав, що має місце прототропна таутомерія гуанідинового фрагмента та вища вірогідність знаходження кінцевого продукту у формі 1,2-дигідроімідазо[1,2-*a*]піридо[2,3-*e*]піримідин-5(4*H*)-ону, а не 2,3-дигідроімідазо[1,2-*a*]піридо[2,3-*e*]піримідин-5(1*H*)-ону, як було встановлено у попередніх експериментах [26, 30].

Для з'ясування реальної будови сполуки **12** було використано метод ¹³C-¹H гетероядерної кореляції через один (HSQC) та через 2-3 (HMBCGP) хімічні зв'язки, що дозволило надійно співвіднести відповідно протоновані та вузлові атоми вуглецю.

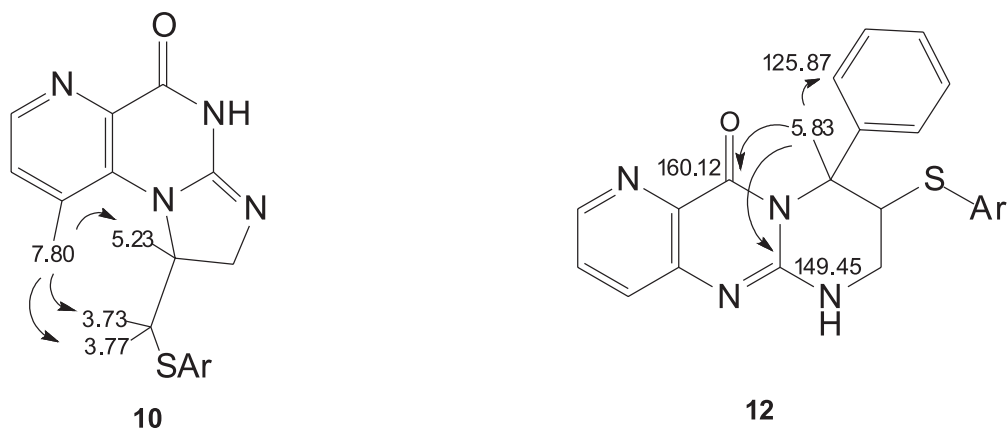
Візуалізація основних спектрів NOESY для сполуки **10** та гетероядерної кореляції HMBC для сполуки **12**.

Схема 5

Таблиця 1

Виходи, константи та результати елементного аналізу сполук **2-5, 7, 9, 10, 12**

Сполука	Вихід, %	Т. пл., °С	Знайдено, %			Брутто-формула	Обчислено, %		
			С	Н	N		С	Н	N
2a	83	244-246	60,04	5,06	27,75	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O	59,40	4,98	27,71
2b	82	268-270	69,03	5,04	20,09	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O	69,05	5,07	20,13
3	84	>300	60,03	4,92	28,64	C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O	59,40	4,98	27,71
4	71	>300	68,94	4,89	20,20	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O	69,05	5,07	20,13
5	76	248-252	36,74	2,91	16,96	C ₁₀ H ₉ IN ₄ O	36,61	2,76	17,08
7	74	262-264	48,43	3,36	14,01	C ₁₆ H ₁₃ IN ₄ O	47,54	3,24	13,86
9	51	219-221	56,63	4,62	15,68	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₄ OS	56,58	4,75	15,53
10	59	163-165	63,18	5,04	17,35	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ OS	62,94	4,97	17,27
12	68	151-152С	68,85	5,15	14,24	C ₂₃ H ₂₀ N ₄ OS	68,98	5,03	13,99

Наявність кореляції між атомом С⁹Н (5,83 м.ч.) тетрагідро-піримідинового циклу та карбонільним атомом С¹¹ (160,12 м.ч.) піримідинового фрагмента узгоджується із результатами вимірів ІЧ- та ЯМР ¹³С спектрів і підтверджує лінійну будову сполуки **12** (схема 5, табл. 1, 2).

Відомо, що пошук і створення нових лікарських препаратів пов'язаний як зі значними матеріальними витратами, так і з ризиками отримання негативних результатів, зокрема, побічних ефектів та токсичності. Комп'ютерний прогноз цільового та побічних ефектів фармакологічного пре-

Таблиця 2

Спектральні характеристики сполук **2-5, 7, 9, 10, 12**

Сполука	ІЧ-спектр KBr, ν, см ⁻¹	Спектр ЯМР ¹ H, ¹³ C, ДМСО-d ₆ (CF ₃ COOD), δ, м.ч. (КССВ, J, Гц)
	C=O	
1	2	3
2a		Спектр ЯМР ¹ H, ДМСО-d ₆ : 3,99-4,02 м (2H, CH ₂), 5,12 д (1H, CH=, J 10,4 Гц), 5,24 д (1H, CH=, J 18 Гц), 5,93-5,96 м (1H, =CH), 6,53-6,55 м (1H, NH), 7,54 д (1H, H ⁷ , J 4,0 Гц), 7,64 д (1H, H ⁸ , J 10,0 Гц), 8,39-8,40 м (1H, H ⁶), 11,40-11,42 м (1H, NH)
2b		Спектр ЯМР ¹ H, ДМСО-d ₆ : 4,15-4,17 м (2H, CH ₂), 6,36-6,43 м (1H, CH-Ph), 6,59 д (1H, =CH, J 16,0 Гц), 7,23-7,25 м (1H _{аром.}), 7,35-7,34 м (2H _{аром.}), 7,42-7,44 м (2H _{аром.}), 7,53-7,56 м (1H, H ⁷), 7,67 д (1H, H ⁸ , J 8,4 Гц), 8,39 с (1H, H ⁶), 11,11-11,15 м (1H, NH)
3	1694	Спектр ЯМР ¹ H, ДМСО-d ₆ : 1,43 д (3H, CH ₃ , J 6,3 Гц), 3,21-3,26 м (1H, CH), 3,77-3,83 м (1H, CH), 4,71-4,75 м (1H, CH), 7,51-7,54 м (1H, H ⁸), 7,59-7,62 м (1H, H ⁹), 7,95-7,97 м (1H, NH), 8,38-8,39 м (1H, H ⁷); CF ₃ COOD: 2,40 д (3H, CH ₃ , J 5,2 Гц), 4,50-4,53 м (1H, CH), 4,66-4,69 м (1H, CH), 5,83-5,84 м (1H, CH), 9,06-9,08 м (1H, H ⁸), 9,44-9,45 м (1H, H ⁹), 9,65 м (1H, H ⁷); Спектр ЯМР ¹³ C, ДМСО-d ₆ : 18,98 (CH ₃), 47,61 (C ²), 51,77 (C ³), 128,59 (C ⁸), 132,76 (C ⁹), 135,32 (C ^{9a}), 144,51 (C ⁷), 148,39 (C ^{5a}), 154,47 (C ^{10a}), 159,11 (C ⁵)
4	1691	Спектр ЯМР ¹ H, ДМСО-d ₆ : 2,19-2,22 м (2H, CH ₂), 2,76-2,80 м (1H, CH), 3,16-3,19 м (1H, CH), 6,01-6,03 м (1H, CH), 7,10-7,12 м (2H _{аром.}), 7,27-7,29 м (1H _{аром.}), 7,33-7,35 м (2H _{аром.}), 7,54-7,55 м (1H, H ⁷), 7,57-7,58 м (1H, H ⁴), 8,06-8,08 м (1H, NH), 8,34-8,35 м (1H, H ²); Спектр ЯМР ¹³ C, ДМСО-d ₆ : 26,59 (C ⁸), 34,92 (C ⁷), 52,54 (C ⁹), 125,87 (2C _{аром.}), 127,74 (C _{аром.}), 128,74 (C ³), 129,12 (2C _{аром.}), 132,16 (C ⁴), 133,07 (C _{аром.}), 140,44 (C ^{4a}), 144,24 (C ²), 147,73 (C ^{1a}), 150,41 (C ^{5a}), 159,97 (C ¹); CF ₃ COOD: 25,21 (C ⁸), 36,43 (C ⁷), 56,36 (C ⁹), 123,03 (C ³), 124,96 (2C _{аром.}), 129,93 (3C _{аром.}), 133,57 (C _{аром.}), 135,39 (C ⁴), 136,85 (C ^{4a}), 138,61 (C ²), 142,30 (C ^{1a}), 150,30 (C ^{5a}), 153,14 (C ¹)
5	1644	Спектр ЯМР ¹ H, ДМСО-d ₆ : 3,39-3,42 м (1H, CH), 3,56-3,60 м (1H, CH), 3,79-3,85 м (1H, CH), 3,89-3,96 м (1H, CH), 4,88-4,93 м (1H, H ⁹), 7,61-7,63 м (1H, H ⁸), 7,83 д (1H, H ³ , J 7,8 Гц), 8,36-8,39 м (1H, NH), 8,48-8,50 м (1H, H ⁷); Спектр ЯМР ¹³ C, ДМСО-d ₆ : 10,36 (CH ₂), 47,68 (C ²), 55,52 (C ¹), 122,75 (C ⁹), 128,21 (C ⁸), 134,07 (C ^{5a}), 135,50 (C ^{9a}), 145,35 (C ⁷), 157,42 (C ^{4a}), 166,80 (C ⁵)
7	1650	Спектр ЯМР ¹ H, ДМСО-d ₆ : 3,57-3,58 м (2H, CH ₂), 5,12-5,13 м (1H ₁), 6,09 с (1H, CH), 7,36-7,41 м (5H _{аром.}), 7,52-7,54 м (1H, H ⁹), 7,64-7,65 м (1H, H ¹⁰), 8,51-8,52 м (1H, H ⁸), 8,89-8,93 м (1H, NH); CF ₃ COOD: 4,09-4,16 м (2H, CH ₂), 5,19-5,20 м (1H ₁), 6,33 с (1H, CH), 7,61-7,62 м (2H _{аром.}), 7,73-7,75 м (3H _{аром.}), 8,58-8,59 м (1H, H ⁹), 8,69-8,70 м (1H, H ¹⁰), 9,26 м (1H, H ⁸); Спектр ЯМР ¹³ C, CF ₃ COOD: 10,78 (C ²), 44,23 (C ³), 68,96 (C ¹), 125,15 (C ¹⁰), 130,75 (2C _{аром.} +C ⁹), 131,21 (2C _{аром.}), 132,99 (C _{аром.}), 133,99 (C ⁸), 139,32 (C ^{6a}), 141,12 (C ^{10a}), 149,02 (C ^{4a}), 152,64 (C ⁶)

1	2	3
9	1691	Спектр ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 : 2,08 с (1H, NH), 2,26 с (3H, CH ₃), 3,63–3,65 м (1H, CH), 3,75–3,79 м (1H, CH), 3,88–3,90 м (2H, CH ₂), 7,16 д (2H _{аром.} , J 7,6 Гц), 7,45 д (2H _{аром.} , J 8 Гц), 7,77–7,80 м (1H, H ⁷), 7,92–7,95 м (1H, NH), 7,98 д (1H, H ⁸ , J 8 Гц), 8,53 д (1H, H ⁶ , J 3,6 Гц)
10	1694	Спектр ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 : 2,10 с (3H, CH ₃), 3,24–3,27 м (1H, CH), 3,73–3,77 м (1H, CH), 3,79–3,82 м (1H, CH), 4,00–4,05 м (1H, CH), 5,22–5,23 м (1H, CH), 6,78 д (2H _{аром.} , J 8 Гц), 7,10 д (2H _{аром.} , J 8 Гц), 7,64–7,66 м (1H, H ⁸), 7,80 д (1H, H ⁹ , J 8 Гц), 8,48 д (1H, H ⁷ , J 4 Гц); Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 : 20,98 (CH ₃), 36,68 (CH ₂), 46,78 (CH ₂), 57,13 (CH), 123,45 (C _{аром.}), 128,68 (C ^{9a}), 129,88 (2C _{аром.}), 130,35 (C _{аром.}), 130,98 (2C _{аром.}), 132,72 (C ^{5a}), 135,51 (C ⁸), 137,23 (C ⁹), 145,28 (C ⁷), 154,92 (C ^{10a}), 162,09 (C ⁵)
12	1697	Спектр ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 : 2,32 с (3H, CH ₃), 3,21–3,23 м (2H, CH ₂), 4,19 с (1H, CH), 5,83 с (1H, CH), 7,06 д (2H _{аром.} , J 6,8 Гц), 7,22 д (2H _{аром.} , J 8 Гц), 7,31 д (1H _{аром.} , J 7,2 Гц), 7,36 д (2H _{аром.} , J 6,8 Гц), 7,44 д (2H _{аром.} , J 8 Гц), 7,59–7,61 м (1H, H ³), 7,64–7,65 м (1H, H ⁴), 8,27–8,28 м (1H, NH), 8,38–8,39 м (1H, H ²); Спектр ЯМР ^{13}C , ДМСО- d_6 : 21,18 (CH ₃), 39,01 (CH ₂), 44,08 (CH), 56,20 (CH), 125,87 (2C _{аром.}), 128,42 (C _{аром.}), 129,01 (C _{аром.}), 129,35 (C ⁴), 129,46 (2C _{аром.}), 130,62 (2C _{аром.}), 132,44 (C ³), 132,99 (2C _{аром.}), 133,07 (C _{аром.}), 138,29 (C _{аром.}), 139,08 (C ^{10a}), 144,69 (C ²), 147,71 (C ^{4a}), 149,45 (C ^{5a}), 160,12 (C ¹¹)

парату на ранніх стадіях вивчення дозволяє оптимізувати вибір досліджуваних базових структур та знизити сумарні витрати на розробки [35, 36]. Ефективним сучасним інструментом вирішення цієї проблеми виступає програма PASS Online, здатна прогнозувати 4300 види фармакологічної активності речовини на основі її структурної формули, включаючи фармакологічні ефекти та механізми дії [37, 38]. Інформаційна база даних, яка є основою вибірки та постійно оновлюється, нараховує тисячі біологічно активних речовин та охоплює більшість субстанцій і лікарських препаратів, що знаходяться на стадії клінічного вивчення. Встановлено, що точність комп'ютерного прогнозу на 300% перевищує прогнозування експертів [39]. Програма активності речовин PASS у виборці представлена кількісно: наявність (P_a) або відсутність (P_i), що мають значення від нуля до одиниці.

Виходячи з того факту, що гетероанельовані похідні піридо[3,2-*d*]піримідинів відомі як речовини з фунгіцидною дією, видавалось доцільним провести верифікацію практичних та спрогнозованих властивостей відомої активної сполуки з метою підтвердження пошуку та розробки нових функціоналізованих похідних (схема 6).

Для сполуки **13** (11*H*-дипіридо[1,2-*a*:3',2'-*d*]піримідин-11-ону) із високим бактерицидним та фунгіцидним ефектом [20] був виконаний комп'ютерний прогноз за програмою PASS Online, результати якого цілковито узгоджуються з експери-

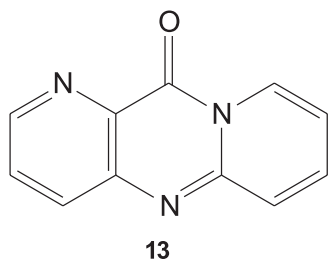


Схема 6

ментальними даними по цих видах активності. Цей факт став вагомою підставою для прогнозу спектра ймовірної дії в ряду нових гетероанельованих піридо[3,2-*d*]піримідинів з метою виявлення серед них біоперспективних речовин (табл. 3).

Аналіз віртуального скринінгу синтезованих сполук **3-5, 7, 9, 10, 12** показав, що вони схильні виявляти широкий спектр біоактивності та механізмів її реалізації (табл. 3). Найвищі значення наявності активності ($P_a = 0.623-0.845$) спостерігаються для потенційної антагоністичної дії щодо нікотинових рецепторів різного субодиничного складу, що може бути використано при дослідженні захворювань аутоімунного характеру, зокрема, міастенії та хвороби Альцгеймера, викликаних дисфункцією *N*-ацетилхолінових рецепторів.

Потенційна здатність піридо[3,2-*d*]піримідинів **3-5, 7** до інгібування *R(S)*-6-гідроксинікотиноксидази ($P_a = 0,514-0,595$), хлоропероксидази ($P_a = 0,526$) та оксидоредуктази фталат 4,5-діоксигенази ($P_a = 0,518$) відкриває перспективу їх подальших досліджень як агентів антиоксидантного захисту клітин.

Ініціація трансляції багатьох РНК-вмісних вірусів, зокрема, ВІЛ, гепатитів А та С [40] перебігає за кепнезалежним механізмом при участі IRES (*Internal Ribosome Entry Site* – ділянка внутрішньої посадки рибосоми), локалізованих в 5'-НТО [41], що позбавляє необхідності у складанні передініціаторного білкового комплексу та створює передумови для швидкого розмноження вірусу [42]. Віртуальний скринінг показав, що на відміну від тест-сполуки **13** трициклічні системи **3-5, 7, 9, 10, 12** характеризуються високою ймовірністю ($P_a = 0,511-0,639$) противірусної активності шляхом інгібування ділянки IRES.

Механізм описаної бактерицидної дії сполуки порівняння **13** [20] підтверджується високим значенням ймовірності ($P_a = 0,725$) інгібувати псевдолізін, основною біологічною функцією якого вис-

Таблиця 3

Результати віртуального скринінгу сполук **3-7, 9, 10, 12** за найбільш вираженими видами активності $0,5 < P_a < 0,7$

Сполука	Nicotinic $\alpha 2\beta 2$ receptor antagonist	Nicotinic $\alpha 6\beta 3\beta 4\alpha 5$ receptor antagonist	Nicotinic $\alpha 4\beta 4$ receptor agonist	(R)-6-hydroxynicotine oxidase inhibitor	(S)-6-hydroxynicotine oxidase inhibitor	Chloride peroxidase inhibitor	Phthalate 4,5-dioxygenase inhibitor	HCV IRES inhibitor	Pseudolysin inhibitor	Nootropic
3	0,746	0,640	–	0,515	–	0,526	0,518	0,639	0,609	0,568
4	0,843	0,758	0,623	0,595	0,538	–	–	0,612	0,545	0,773
5	0,746	0,640	–	0,515	–	0,526	0,518	0,580	0,558	–
7	0,736	0,633	–	0,568	0,514	–	–	0,563	0,552	0,703
9	–	–	0,662	–	–	–	–	0,511	–	–
10	–	–	0,845	–	–	–	–	–	–	–
12	0,775	0,679	<0.5	0,714	0,721	0,621	0,756	–	0,723	<0.5

туває забезпечення живлення бактерії *Pseudomonas aeruginosa*. Для досліджених конденсованих піридопиримідинових похідних також характерні відносно високі показники ($P_a = 0,545-0,609$), що є вагомим підґрунтям для їх подальшого дослідження як потенційно активних бактерицидних агентів.

Серед отриманих за допомогою PASS Online результатів скринінгу варто відзначити високу наближеність гідрованих піридопиримідопиримідинів **4** ($P_a = 0,703$) та **7** ($P_a = 0,773$) до ноотропних агентів, у спектрі клінічної активності яких виділяють наступні ефекти: вплив на порушені вищі коркові функції, рівень суджень і критичних можливостей, поліпшення кортикального контролю субкортикальної активності, мислення, уваги та мови. Сполука **4** також відзначається середньою вірогідністю терапевтичного значення при лікуванні нейродегенеративних розладів ($P_a = 0,562$), при попередженні та лікуванні хвороби Паркінсона ($P_a = 0,532$), атеросклерозу коронарних (ішемічна хвороба серця) та церебральних судин ($P_a = 0,551$), які останнім часом є поширеними захворюваннями навіть серед людей віком до 30 років.

Слід зазначити, що для лінійного імідазопіридопиримідину **3** поряд із вищенаведеними даними зафіксована ймовірність активності за іншими важливими показниками, зокрема, стеничності проти ожиріння ($P_a = 0,594$), стимуляції функції нирок ($P_a = 0,525$) та інгібування фередоксин НАДФ-оксидоредуктази ($P_a = 0,524$), що узгоджується з віртуальним дослідженням контрольної сполуки **13** ($P_a = 0,787$).

Йодопохідна **5**, на відміну від інших прикладів, схильна до інгібуючої дії до коензим-В сульфотетилтіотрансферази ($P_a = 0,572$), що відкриває перспективу регулювання певних біохімічних процесів шляхом ферментативного контролю.

Вищі за середні показники вірогідності загальної неопластичної активності ($P_a = 0,580$) та селективної протипухлинної дії щодо неходжкінської лімфоми (раку лімфатичної системи) ($P_a = 0,680$) виявлені при проведенні комп'ютерного скринінгу сполуки **7**.

Таким чином, дані віртуального скринінгу показують, що синтезовані гетероанельовані піридо[3,2-d]піримідини можуть виявляти потенційну протипухлинну, бактерицидну, противірусну, ноотропічну активність та мають схильність до участі у біохімічних процесах шляхом антагоністичної, агоністичної дії або інгібування представників різних класів ферментів.

Експериментальна частина

Температура плавлення усіх синтезованих речовин визначалась на приладі з капілярною трубкою і не коригувалась. Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C розчинів у $\text{DMSO-}d_6$, CDCl_3 або CF_3COOD вимірювались на спектрометрі Bruker Advance DRX-500 (500.13 та 125.75 МГц відповідно), внутрішній стандарт – ТМС, константи спин-спінової взаємодії подані у Гц. ІЧ-спектри вимірювались на спектрометрі Bruker Vertex 70 у таблетках KBr. Хроматомас-спектри реєструвались на приладі Agilent 110.

2-Аліл(цинаміл)амінопіридо[3,2-d]піримідин-4(3H)-они 2a,b. Суспензію 5,45 г (0,03 Моль) 2-хлоропіридо[3,2-d]піримідин-4(3H)-ону **1** та 0,09 Моль аліл(цинаміл)аміну у 100 мл етанолу кип'ятили впродовж 4-5 год. Реакційну суміш охолоджували, осад відфільтровували, послідовно промивали 50 мл води, 25 мл етанолу та висушували.

3-Метил-2,3-дигідроімідазо[1,2-a]піридо[3,2-d]піримідин-5(1H)-он (3), 9-феніл-8,9-дигідро-6H-піридо[3,2-d]піримідо[1',2-a]пери-

мідин-11(7H)-он (4). 2 Ммоль сполуки **2a,b** нагрівали при перемішуванні у 10 г ПФК при 140°C протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджували, виливали на 60 г льоду, нейтралізували насиченим розчином бікарбонату натрію до рН 7-8. Утворений осад відфільтровували, промивали послідовно на фільтрі 15 мл води, 15 мл ізопропілового спирту та висушували.

1-Йодометил-2,3-дигідроімідазо[1,2-а]піридо[2,3-е]піримідин-5(1H)-он (5), 2-йодо-1-феніл-3,4-дигідро-1H-піридо[2,3-е]піримідо [1,2-а]піримідин-6(2H)-он (7). До 3 ммоль сполуки **2a,b** у 30 мл оцтової кислоти повільно при перемішуванні додавали розчин 9 ммоль (2,33 г) йоду у 100 мл оцтової кислоти. Через 48 год утворений солеподібний продукт відфільтровували, промивали 20 мл оцтової кислоти, 30 мл гексану, розчиняли у 20 мл ацетону. До утвореного розчину поступово при охолодженні льодяною водою додавали розчин йодиду натрію в ацетоні. Утворений осад йодиду відфільтровували, промивали ацетоном, гексаном, а потім розчиняли у 5 мл метанолу. До отриманої суміші додавали двократний надлишок ацетату натрію та перемішували впродовж 8 год. Утворену основу **5, 7** відфільтровували, промивали водою, метанолом, гексаном та висушували.

2-{{3-Хлоро-2-(n-толілсульфаніл)пропіл}аміно}піридо[3,2-d]піримідин-4(1H)-он (9). До суспензії 0,50 г (2,5 ммоль) сполуки **2a** у 10 мл хлороформу додавали по краплях розчин 0,41 г (2,7 ммоль) n-толілсульфенілхлориду **8a** у 10 мл

лороформу. Суміш перемішували впродовж 12 год при кімнатній температурі, розчинник видаляли у вакуумі. Залишок зтирали із 15 мл суміші етер – спирт, 2:1. Утворений продукт відфільтровували, промивали 10 мл етеру, 10 мл гексану та висушували.

1-[[n-Толілсульфаніл)метил]-2,3-дигідроімідазо[1,2-а]піридо[2,3-е]піримідин-5(1H)-он (10), 9-феніл-8-(фенілсульфаніл)-8,9-дигідро-6H-піридо[3,2-d]піримідо[1,2-а]піримідин-11(7H)-он (12). До суспензії 1 ммоль відповідного 2-амінозаміщеного піридо[3,2-d]піримідинону **2a,b** та 0,11 г (1 ммоль) перхлорату літію у 10 мл нітروметану при 15-20°C та перемішуванні додавали розчин 1,1 ммоль арилсульфенілхлориду **8a,b** у 5 мл нітрометану. Суміш перемішували впродовж 5-6 год, залишали на ніч, утворену сіль відфільтровували, промивали нітрометаном, гексаном. Потім розчиняли у 5 мл метанолу та додавали 20%-вий водний розчин ацетату натрію. Утворений осад відфільтровували, промивали на фільтрі водою та висушували.

Висновки

1. Досліджена регіохімія анелювання 2-аліл(цин-аміл)амінопіридо[3,2-d]піримідинів під дією йоду, поліфосфорної кислоти і арилсульфенілхлоридів та виявлена залежність напрямку гетероциклізації від природи реагентів та характеру реакційного середовища.

2. Віртуальний скринінг синтезованих сполук за програмою PASS Online показав, що вони потенційно можуть виявляти різноманітну біологічну активність.

Література

1. Pat. US 2010/0204222 A1, 2010, [http:// espacenet.com](http://espacenet.com)
2. Pat. WO 2013/060881 A1, 2013, <http:// espacenet.com>
3. Pat. US 2010/0204232 A1, 2010, <http:// espacenet.com>
4. Pat. WO 94/05661, 1994, <http:// espacenet.com>
5. Pat. WO 2010/002998 A1, 2010, <http:// espacenet.com>
6. Pat. WO 2008/077649 A1, 2008, <http:// espacenet.com>
7. Pat. WO 2006/135993 A1, 2006, <http:// espacenet.com>
8. Pat. US 8338435 B2, 2012, <http:// espacenet.com>
9. Pat. WO 2008/066664 A2, 2008, <http:// espacenet.com>
10. Pat. WO 2008/024438 A2, 2008, <http:// espacenet.com>
11. Pat. WO 2005/049613 A1, 2005, <http:// espacenet.com>
12. Pat. WO 03/103575 A2, 2003, <http:// espacenet.com>
13. Pat. US 2005/0182045 A1, 2005, <http:// espacenet.com>
14. Pat. EP 1757594 A1, 2007, <http:// espacenet.com>
15. Hanrahan P., Bell J., Bottomley G., Bradley S. *Bioorg. Med. Chem. Let.*, 2012, Vol. 22, pp.2271.
16. Pat. US 006060477A, 2000, <http:// espacenet.com>
17. Wall M., Hoon Shim J., Benkovic S. J. *J. Med. Chem.*, 1999, Vol. 42, No.18, pp.3421.
18. Rewcastle G. W., Palmer B. D., Thompson A. M., Bridges A. G. *J. Med. Chem.*, 1996, Vol. 39, pp.1823.
19. Velthuisen E. J., Johns B. A., Gerondelis P., Yan Chen, Ming Li, Ke Mou *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, Vol. 83, pp.609.
20. Bentabed-Ababs G., Cheikh Sid Ely S. *J. Org. Chem.*, 2010, Vol. 75, pp.839.
21. Dyachenko I. V., Vas'kevich R. I., Vovk M. V. *Zhurnal organichnoii ta farmatsevtichnoii khimiii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2016, Vol. 14, No.2 (54), pp.7-28.
22. Vas'kevich R. I., Hripak S. M., Staninets V. I., Zborovsky Y. L., Chernega A. N. *Russian Journal of Organic Chemistr.*, 2000, Vol. 7, pp.1091.
23. Vas'kevich R. I., Hripak S. M., Staninets V. I., Zborovsky Y. L., Nesterenko A. M., Pyrogenko V. V. *Ukrainskii khimicheskii zhurnal – Ukrainian chemical journal*, 2000, Vol. 66, pp.47.
24. Bentya A. V., Vas'kevich R. I., Bolbut A. V., Vovk M. V., Staninets V. I., Turov A. V., Rusanov E. B. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2008, Vol. 44, pp.1377.
25. Bentya A. V., Vas'kevich R. I., Staninets V. I. *Ukrainskii khimicheskii zhurnal – Ukrainian chemical journal*, 2008, Vol. 74, pp.94.
26. Bentya A. V., Vas'kevich R. I., Turov A. V., Rusanov E. B., Vovk M. V., Staninets V. I. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2011, Vol. 47, pp.1049.

27. Dyachenko I. V., Vas'kevich R. I., Vovk M. V. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2014, Vol. 50, pp.270.
28. Dyachenko I. V., Vas'kevich A. I., Vas'kevich R. I., Vovk M. V. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2014, Vol. 50, pp.874.
29. Dyachenko I. V., Vas'kevich R. I., Vas'kevich A. I., Shishkina S. V., Vovk M. V. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2016, Vol. 52, pp.755.
30. Vas'kevich R. I., Dyachenko I. V., Rusanov E. B., Vovk M. V. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2015, Vol. 51, pp.573.
31. Vas'kevich A. I., Staninets V. I., Vovk M. V. *Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2012, Vol. 10, No.3 (39), pp.26-41.
32. Zefirov N. S., Smith V. A., Bodrykov I. V., Krimer M. Z. *Doklady Akademii Nauk SSSR*, 1978, Vol. 240, No.4, pp.858-861.
33. Vas'kevich A. I., Staninets V. I. *Ukrainskii khimicheskii zhurnal – Ukrainian chemical journal*, 2006, Vol. 72, No.3-4, pp.44.
34. Vas'kevich A. I., Staninets V. I. *Ukrainskii khimicheskii zhurnal – Ukrainian chemical journal*, 2006, Vol. 72, No.11-12, pp.37.
35. Poroykov V. V., Filimonov D. A., Stepanchikova A. V. *Khimiko-pharmaceuticheskii zhurnal – Chemical-pharmaceutical journal*, 1996, Vol. 30, No.9, pp.20.
36. Gloryozova T. A., Filimonov D. A., Lagunin A. A. *Khimiko-pharmaceuticheskii zhurnal – Chemical-pharmaceutical journal*, 1998, Vol. 30, No.12, pp.32.
37. Poroykov V. V., Filimonov D. A., Lagunin A. A. http://www.pharmaexpert.ru/passonline/downloads/articles/Lagunin_A-Abstract-Nov-16-2011.pdf.
38. Filimonov D. A., Poroykov V. V. *Oxford*, 1996, pp.47.
39. Borodyna Y. V., Filimonov D. A., Poroykov V. V. *Khimiko-pharmaceuticheskii zhurnal – Chemical-pharmaceutical journal*, 1996, Vol. 30, No.12, pp.39.
40. Kieft J. S. *Trends in biochemical sciences*, 2008, Vol. 33, No.6, pp.274.
41. Thompson S. R. *Trends in microbiology*, 2012, Vol. 20, No.11, pp.558.
42. Brown T. A. *New York: Garland Science Publishing*, 2007, P. 397.

Надійшла до редакції 04.11.2016 р.