

ЛІТЕРАТУРА

1. Вовк М. В. 4-Функціональнозаміщені піразоли / М. В. Вовк, М. К. Братенко, В. О. Черноус – Чернівці: Прут, 2008. – 285 с.
2. Синтез та бактерицидні властивості 2-піразолілзаміщених 1,3-тіазолідин-4-онів / М. К. Братенко, О. І. Панімарчук, В. О. Черноус [та ін.] // Фарм. журн. – 2007. – № 6. – С. 62–65.
3. Синтез та протимікробна активність несиметричних азинів 1-(2-ціанетил)-3-(гет)арил-4-формілпіразолу і 2-тіазолідин-4-ону / М. К. Братенко, В. О. Черноус, Н. П. Волошин [та ін.] // Фізіол. актив. речовини. – 1999. – Т. 2, №28. – С. 20–22.
4. Synthesis and biological evaluation of some thiazolylpyrazole derivatives as dual anti-inflammatory antimicrobial agents / A. A. Bekhit, H. T. Y. Fahmy, S. A. F. Rostom [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – V.45. – P. 6027–6038.
5. Bekhit A. A. Design and Synthesis of some Substituted 1H-pyrazolyl-oxazolidines or 1H-pyrazolylthiazolidines as antiinflammatory-antimicrobiolagents / A. A. Bekhit, H. T. Y. Fahmy // Arch. Pharm. – 2003. – V. 336. – P. 111–118.
6. Synthesis antibacterial and antifungal activities of some novel Scluft bases containing 2,4-disubstituted thiazole ring / S. K. Bharti, G. Nath, R. Tilak [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – V.45. – P. 651–660.
7. Synthesis of Some Novel 2-[2-(aroyl-aroxy)-methyl]-4-phenyl-1,3-thiazoles as Potent Anti-Inflammatory Agents / N. P. Rai, T. D. Verue, B. K. Manuprasad [et al.] // Chem. Biol. Drug Des. – 2010. – V.75, N. 4. – P. 400–406.
8. Братенко М. К. 4-Функціональнозаміщенні 3-гетарилпіразоли. І. 3-етери-4-формілпіразоли / М. К. Братенко, І. Н. Чернюк, М. В. Вовк // Ж. орг. хімії. – 1997. – Т. 33, Вып. 9. – С. 1368–1370.

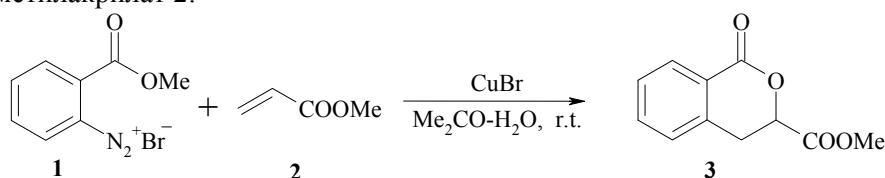
Поступило до редакції 20.06.2012 р.

В. В. Туриця, В. С. Матійчук, М. Д. Обушак
Львівський національний університет ім. Івана Франка

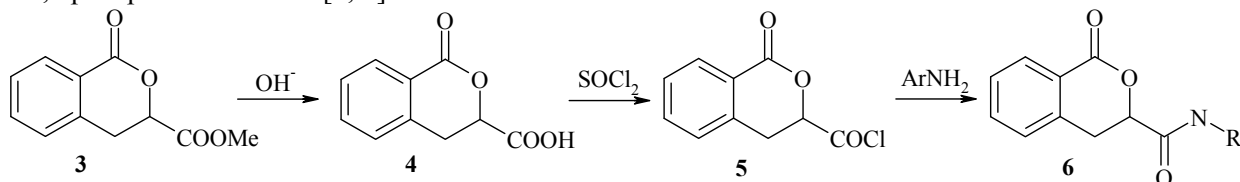
УДК 547.588.25

3,4-ДИГІДРОІЗОКУМАРИН-3-КАРБОКСАМІДИ: СИНТЕЗ ТА ПРОГНОЗ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ

Раніше [1] нами запропонований одностадійний та простий у виконанні метод синтезу похідних ізокумарину і 3,4-дигідроізокумарину, який полягає у купрокаталітичній взаємодії алкоксикарбонілбензендіазоній бромідів з ненасиченими сполуками, в результаті якої відбувається інтрамолекулярна циклізація з утворенням 3,4-дигідроізокумаринового циклу. Цим способом можна одержати метиловий естер 3,4-дигідроізокумарин-3-карбонової кислоти **3**, якщо в реакції використати діазонієву сіль **1** і метилакрилат **2**:



Відомо, що серед похідних ізокумарину та його дигідроаналогів є багато природних та біологічно активних сполук [2–4]. Зважаючи на доступність естеру **3**, його можна застосувати у молекулярному дизайні ізокумаринів. З цією метою за наведеною нижче схемою з естеру **3** одержали хлорангідрид **5**, використання якого дає змогу вводити структурний фрагмент 3,4-дигідроізокумарину у молекули сполук різних класів, наприклад, реакціями N-ацилювання. Таким способом можна одержувати бібліотеки сполук з 3,4-дигідроізокумариновим фрагментом. Нами проаналізована бібліотека амідів 3,4-дигідроізокумарин-3-карбонової кислоти (близько 350 сполук) на прогнозовану біологічну активність за допомогою програми PASS [5] та на спорідненість з відомими лікарськими препаратами (лікоподібність), використовуючи, зокрема, критерії Ліпінського [6, 7].



Система PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) прогнозує за структурною формулою хімічної речовини понад 500 видів біологічної активності, що допомагає звузити межі експериментального скринінгу для виявлення сполук-лідерів [8, 9]. Ці сполуки звичайно повинні відповідати критеріям Ліпінського [6], одним з яких є достатня ліпофільність, яка характеризує здатність речовини проходити крізь біологічні мембрани і зв'язуватися з активним центром мішені. Розрахунок критеріїв Ліпінського нами проведено за допомогою інтернет-сервісу [7], який пропонує програмний пакет обробки введених структур та обчислення властивостей.

З опрацьованої бібліотеки відібрано низку амідів (**6 а–к**), які за прогнозом є перспективними для досліджень на ті види біологічної активності, що наведені у табл. 1. Зокрема, доцільним є подальше *in vitro* дослідження синтезованих сполук на противірусну (протиарбовірусну) активність, а також вивчення інгібування фактору транскрипції білків, які відповідальні за генетичну передачу інформації і мутації яких спричиняють ряд спадкових хвороб. У табл. 1 наведено лише ймовірності вияву біологічної дії (P_a). Ймовірності відсутності активності (P_i) для цих сполук невисокі і у більшості випадків не перевищують значення 0,06. Крім того, вони не мають відхилень від критеріїв Ліпінського (табл. 2).

Таблиця 1

Ймовірності вияву деяких видів біологічної активності для амідів 3-метил-3,4-дигідроізокумарин-3-карбонових кислот 6 а–к

Номер сполуки	R	Агоніст фактора росту нервів	Інгібітор фактора транскрипції	Противірусна (арбовірусна) активність	Антагоністи СС хемокінових рецепторів	Кардіопротектор	Лікування ішемічної хвороби	Стимулятор вивільнення дофаміну
6 а	Ph	0.763	0.779	0.740				
6 б	4-MeC ₆ H ₄	0.788	0.771	0.757	0.765			
6 в	4-BuC ₆ H ₄	0.767	0.751	0.717				
6 г	4-ClC ₆ H ₄		0.739	0.746				
6 д	4-CF ₃ C ₆ H ₄	0.795	0.806		0.806			0.759
6 е	4-EtOOC C ₆ H ₄		0.781	0.729				
6 є	4-Me ₂ NC ₆ H ₄		0.814	0.724	0.778			
6 ж	4-Et ₂ NC ₆ H ₄	0.716	0.758	0.760				
6 з	3,4-Me ₂ C ₆ H ₄	0.748	0.780	0.744	0.749			
6 и	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₄		0.756			0.763		
6 і	3-Cl-4-CF ₃ C ₆ H ₄		0.753		0.749			
6 ї	PhCH ₂						0.758	0.709
6 к	2-MeOC ₆ H ₄ CH ₂						0.768	0.763

Таблиця 2

Значення критеріїв лікоподібності амідів 3-метил-3,4-дигідроізокумарин-3-карбонових кислот

Номер сполуки	Log P	Молекулярна полярна поверхня, Å ²	Кількість неводневих атомів	Молекулярна маса	Кількість ацепторів водневого зв'язку (атоми O та N)	Кількість донорів водневого зв'язку (групи NH та OH)	Кількість зв'язків, що обертаються	Молекулярний б'єм, Å ³
6 а	2,5	55.4	20	267.3	4	1	2	237.6
6 б	3.0	55.4	21	281.3	4	1	2	254.2
6 в	4.4	55.4	24	323.4	4	1	5	304.6
6 г	3.2	55.4	21	301.7	4	1	2	251.1
6 д	3.4	55.4	24	335.3	4	1	3	268.9
6 е	3.1	81.7	25	339.3	6	1	5	298.9
6 є	2.7	58.6	23	310.4	5	1	3	283.5
6 ж	3.4	58.6	25	338.4	5	1	5	317.1
6 з	3.4	55.4	22	295.3	4	1	2	270.7
6 и	3.8	55.4	22	336.2	4	1	2	264.7
6 і	4.05	55.4	25	369.7	4	1	3	282.4
6 ї	2.3	55.4	21	281.3	4	1	3	254.4
6 к	2.3	64.6	23	311.3	5	1	4	279.9

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H записані на приладах Varian. Розчинник та робоча частота приладу вказані при описі відповідних речовин. Мас-спектри знімали на хроматомас-спектрометрі Finnigan MAT INKOS-50. Індивідуальність сполук підтверджена методом ТШХ.

Метил 3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксилат 3 синтезували за методикою [1] з виходом 57%.

3,4-Дигідроізокумарин-3-карбонова кислота 4. Нагрівають 29.2 г (0.142 моль) естеру **3** в 60 мл спирту впродовж 3 год. із 17 г (0.426 моль) натрій гідроксиду в 25 мл води. Суміш охолоджують, підкислюють хлоридною кислотою. Осад кислоти **4** відфільтровують, перекристалізують зі спирту. Вихід 23.5 г (86%). Т пл. 143–144°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 300 МГц): 3.25 (дд; 1H, CH_2), 3.47 (дд; 1H, CH_2), 5.20 (т; 1H, CH), 7.36 (д; 1H, 5-H), 7.41 (т; 1H, 6-H), 7.58 (т; 1H, 7-H), 7.94 (д; 1H, 8-H). Мас-спектр, m/z (I): 192 ($[\text{M}]^+$, 8), 147 (100), 119 (80), 91 (84). Знайдено, %: C 62.38; H 4.10. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_4$. Обчислено, %: C 62.50; H 4.20.

Хлорангідрид 3,4-дигідроізокумарин-3-карбонової кислоти 5. Нагрівають 10 г (0.052 моль) кислоти **4**, 6.2 г (0.052 моль, 3.2 мл) тіонілхлориду в 30 мл сухого діоксану до закінчення виділення газів. Переганяють у вакуумі. $T_{\text{кип}}$ 170°C/2 мм рт.ст. В'язка рідина. Вихід 80%.

Загальна методика синтезу амідів 3-метил-3,4-дигідроізокумарин-3-карбонової кислоти 6 а–з.

Розчин 1 г (4.5 ммоль) хлорангідриду **5** в діоксані змішують з 4.5 ммоль відповідного аміну і 0.62 мл (4.5 ммоль) триетиламіну в діоксані. Витримують суміш впродовж 30 хв., змішують з 100 мл води. Осад, що утворився, відфільтровують і перекристалізують.

N-Феніл-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксамід 6а. Вихід 62%. Т пл. 163–164°C/EtOH. Знайдено, %: C 72.00; H 4.98; N 5.18. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3$. Обчислено, %: C 71.90; H 4.90; N 5.24.

N-(4-Метилфеніл)-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксамід 6б. Вихід 70%. Т пл. 183–184°C/ EtOH. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ = 2.43 (с; 3H, CH_3), 3.32–3.38 (м; 2H, CH_2), 5.14 (т; 1H, CH, J 5.6 Гц), 7.38–8.04 (м; 8H, Ar), 10.16 (с; 1H, NH). Знайдено, %: C 72.35; H 5.48; N 5.05. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$. Обчислено, %: C 72.58; H 5.37; N 4.98.

N-(4-н-Бутилфеніл)-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксамід 6в. Вихід 61%. Т пл. 198–199°C/EtOH. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 + CCl_4 , 400 МГц): δ = 0.93 (т; 1H, CH_3 , J 7.5 Гц), 1.35 (м; 2H, CH_2), 1.58 (м; 2H, CH_2), 2.54 (м; 2H, CH_2), 3.31 (дд; 1H, CH_2 , 2J 17.6 Гц, 3J 8.0 Гц), 3.39 (дд; 1H, CH_2 , 2J 17.6 Гц, 3J 6.8 Гц), 5.15 (дд; 1H, CH, J 8.0 і 6.8 Гц), 7.03 (д; 2H, Ar, J 8.2 Гц), 7.34–7.42 (м; 2H, Ar), 7.49–7.57 (м; 3H, Ar), 7.99 (д; 1H, 8-H, J 8.2 Гц), 9.88 (с; 1H, NH). Знайдено, %: C 74.36; H 6.42; N 4.15. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Обчислено, %: C 74.28; H 6.55; N 4.33.

N-(4-Хлорофеніл)-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксамід 6г. Вихід 80%. Т пл. 177–178°C/EtOH. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 + CCl_4 , 500 МГц): δ = 3.32 (дд; 1H, CH_2 , 2J 16.0 Гц, 3J 7.8 Гц), 3.39 (дд; 1H, CH_2 , 2J 16.0 Гц, 3J_x 6.2 Гц), 5.17 (дд; 1H, CH, J 7.8 і 6.2 Гц), 7.24 (д; 2H, Ar, J 8.2 Гц), 7.35–7.40 (м; 2H, Ar), 7.56 (т; 1H, Ar, J 8.1 Гц), 7.67 (д; 2H, Ar, J 8.1 Гц), 8.00 (д; 1H, 8-H, J 8.2 Гц), 10.06 (с; 1H, NH). Знайдено, %: C 63.80; H 3.92; N 4.46. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$. Обчислено, %: C 63.69; H 4.01; N 4.64.

N-[4-(Трифторометил)феніл]-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксамід 6д. Вихід 58%. Т пл. 181–182°C/EtOH. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 + CCl_4 , 400 МГц): δ = 3.34 (дд; 1H, CH_2 , 2J 17.2 Гц, 3J 8.8 Гц), 3.42 (дд; 1H, CH_2 , 2J 17.2 Гц, 3J 6.4 Гц), 5.20 (дд; 1H, CH, J 8.8 і 6.4 Гц), 7.35–7.42 (м; 2H, Ar), 7.52–7.58 (м; 3H, Ar), 7.85 (д; 2H, Ar, J 8.0 Гц), 7.99 (д; 1H, 8-H, J 8.0 Гц), 10.38 (с; 1H, NH). Знайдено, %: C 60.51; H 3.70; N 4.31. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3$. Обчислено, %: C 60.90; H 3.61; N 4.18.

N-[4-(Етоксикарбоніл)феніл]-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксамід 6е. Вихід 60%. Т пл. 135–136°C/EtOH. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 + CCl_4 , 400 МГц): δ = 1.38 (т; 3H, CH_3 , J 7.4 Гц), 3.34 (дд; 1H, CH_2 , 2J 17.6 Гц, 3J 8.4 Гц), 3.42 (дд; 1H, CH_2 , 2J 17.6 Гц, 3J 7.2 Гц), 4.28 (к; 2H, OCH_2 , J 7.4 Гц), 5.18 (дд; 1H, CH, J 8.4 і 7.2 Гц), 7.34–7.42 (м; 2H, Ar), 7.56 (т; 1H, Ar, J 7.5 Гц), 7.76 (д; 2H, Ar, J 8.8 Гц), 7.89 (д; 2H, Ar, J 8.8 Гц), 7.99 (д; 1H, 8-H, J 8.0 Гц), 10.32 (с; 1H, NH). Знайдено, %: C 67.32; H 4.91; N 4.25. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_5$. Обчислено, %: C 67.25; H 5.05; N 4.13.

N-[4-(Диметиламіно)феніл]-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксамід 6є. Вихід 45%. Т пл. 175–176°C/EtOH. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 + CCl_4 , 400 МГц): δ = 2.91 (с; 6H, NCH_3), 3.31 (дд; 1H, CH_2 , 2J 16.2 Гц, 3J 8.2 Гц), 3.37 (дд; 1H, CH_2 , 2J 16.2 Гц, 3J 5.0 Гц), 5.17 (дд; 1H, CH, J 8.2 і 5.0 Гц), 6.61 (д; 2H, Ar, J 8.4 Гц), 7.34–7.42 (м; 4H, Ar), 7.56 (т; 1H, Ar, J 7.2 Гц), 7.99 (д; 1H, 8-H, J 8.6 Гц), 9.62 (с; 1H, NH). Знайдено, %: C 69.75; H 5.95; N 8.68. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$. Обчислено, %: C 69.66; H 5.85; N 9.03.

N-[4-(Діетиламіно)феніл]-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксамід 6ж. Вихід 48%. Т пл. 178–179°C/EtOH. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 + CCl_4 , 400 МГц): δ = 1.13 (т; 6H, CH_3 , J 6.2 Гц), 3.29–3.40 (м; 2H, CH_2 лактон + 4H, NCH_2), 5.13 (дд; 1H, CH, J 8.8 і 7.6 Гц), 6.55 (д; 2H, Ar, J 9.2 Гц), 7.34–7.42 (м; 4H, Ar), 7.56 (т; 1H, Ar, J 7.1 Гц), 7.98 (д; 1H, 8-H, J 7.1 Гц), 9.58 (с; 1H, NH). Знайдено, %: C 71.22; H 6.42; N 8.35. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$. Обчислено, %: C 70.99; H 6.55; N 8.28.

***N*-(3,4-Диметилфеніл)-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксамід бз.** Вихід 60%. Т пл. 205–206 °C/EtOH. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆ + CCl₄, 400 МГц): δ = 2.19 (с; 3H, CH₃), 2.23 (с; 3H, CH₃), 3.31 (дд; 1H, CH₂, ²J 16.8 Гц, ³J 8.2 Гц), 3.38 (дд; 1H, CH₂, ²J 16.8 Гц, ³J 6.4 Гц), 5.14 (дд; 1H, CH, *J* 8.2 і 6.4 Гц), 6.97 (д; 1H, Ar, *J* 8.2 Гц), 7.28–7.42 (м; 4H, Ar), 7.56 (т; 1H, Ar, *J* 7.1 Гц), 7.99 (д; 1H, 8-H, *J* 7.1 Гц), 9.73 (с; 1H, NH). Знайдено, %: С 72.88; Н 5.68; N 4.85. С₁₇H₁₆NO₃. Обчислено, %: С 73.20; Н 5.80; N 4.74.

***N*-(2,6-Дихлорофеніл)-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксамід би.** Вихід 55%. Т пл. 188–189 °C/EtOH–ДМФА. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆ + CCl₄, 400 МГц): δ = 3.39 (дд; 1H, CH₂, ²J 17.3 Гц, ³J 8.4 Гц), 3.47 (дд; 1H, CH₂, ²J 17.3 Гц, ³J 7.8 Гц), 5.28 (дд; 1H, CH, *J* 8.4 і 7.8 Гц), 7.25 (т; 1H, Ar, *J* 8.4 Гц), 7.34–7.42 (м; 4H, Ar), 7.56 (т; 1H, Ar, *J* 7.8 Гц), 7.98 (д; 1H, 8-H, *J* 7.8 Гц), 10.03 (с; 1H, NH). Знайдено, %: С 57.05; Н 3.42; N 3.91. С₁₆H₁₁Cl₂NO₃. Обчислено, %: С 57.17; Н 3.30; N 4.17.

***N*-(3-Хлоро-4-трифторометилфеніл)-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксамід бі.** Вихід 55%. Т пл. 192–193 °C/EtOH–ДМФА. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆ + CCl₄, 400 МГц): δ = 3.31 (дд; 1H, CH₂, ²J 17.2 Гц, ³J 9.6 Гц), 3.40 (дд; 1H, CH₂, ²J 17.2 Гц, ³J 5.6 Гц), 5.18 (дд; 1H, CH, *J* 9.6 і 5.6 Гц), 7.36–7.44 (м; 3H, Ar), 7.56 (т; 1H, Ar, *J* 6.7 Гц), 7.96–8.02 (м; 2H, Ar), 8.17 (с; 1H, Ar), 10.48 (с; 1H, NH). Знайдено, %: С 55.12; Н 2.83; N 3.90. С₁₇H₁₁ClF₃NO₃. Обчислено, %: С 55.23; Н 3.00; N 3.79.

***N*-Бензил-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксамід бі.** Вихід 44%. Т пл. 121–122 °C/EtOH. Знайдено, %: С 72.70; Н 5.28; N 5.12. С₁₇H₁₅NO₃. Обчислено, %: С 72.58; Н 5.37; N 4.98.

***N*-(2-Метоксибензил)-3,4-дигідроізокумарин-3-карбоксамід бк.** Вихід 54%. Т пл. 139–140 °C/EtOH. Знайдено, %: С 69.55; Н 5.62; N 4.35. С₁₈H₁₇NO₄. Обчислено, %: С 69.44; Н 5.50; N 4.50.

РЕЗЮМЕ

Купрокаталітичною взаємодією *орто*-метоксикарбонілбензендіазоній броміду з метилакрилатом одержано метиловий естер 3,4-дигідроізокумарин-3-карбонової кислоти. Синтезовано 3,4-дигідроізокумарин-3-карбонову кислоту та низку її амідів. Проаналізовано бібліотеку амідів 3,4-дигідроізокумарин-3-карбонової кислоти на лікоподібність, здійснено прогноз біологічної активності цих сполук за програмою PASS.

РЕЗЮМЕ

Купрокаталитическим взаимодействием *орто*-метоксикарбонил бензолдиазоний бромида с метилакрилатом получен метиловый эфир 3,4-дигидроизокумарин-3-карбоновой кислоты. Синтезированы 3,4-дигидроизокумарин-3-карбоновая кислота и ряд ее амидов. Библиотека амидов 3,4-дигидроизокумарин-3-карбоновой кислоты проанализирована по критериям Липинского, осуществлен прогноз биологической активности этих соединений по программе PASS.

SUMMARY

Methyl 3,4-dihydroisocoumarin-3-carboxylate was obtained by the reaction of *ortho*-methoxycarbonyl benzenediazonium bromide with methyl acrylate under copper-catalyzed conditions. 3,4-Dihydroisocoumarin-3-carboxylic acid and a number of 3,4-dihydroisocoumarin-3-carboxamides have been synthesized. Drug-likeness analysis and predicting screening of activity using a Lipinski's rule and PASS program for the library of 3,4-dihydroisocoumarin-3-carboxamides was carried out.

ЛІТЕРАТУРА

- Obushak M. D. A new approach to the synthesis of isocoumarin derivatives / M. D. Obushak, V. S. Matiychuk, V. V. Turytsya // Tetrahedron Lett. – 2009. – V. 50, N. 45. – P. 6112–6115.
- Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский – М., 2000. – Т. 1, 2.
- Hill R. A. Naturally occurring isocoumarins / R. A. Hill // Fortschr. Chem. Org. Naturst. – 1986. – V. 49. – P. 1–78.
- Napolitano E. The synthesis of isocoumarins over the last decade (a review) / E. Napolitano // Org. Prep. Proc. Int. – 1997. – V. 29 – P. 631–664.
- Orechovich V. N. Institute of Biomedical Chemistry. PASS: <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/>.
- Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy [et al.] // Adv. Drug. Delivery Rev. – 1997. – V. 23. – P. 4–25.
- Molinspiration Cheminformatics: <http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>
- Филимонов Д. А. Прогноз спектра биологической активности органических соединений / Д. А. Филимонов, В. В. Поройков // Журн. Рос. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева. – 2006. – Т. 50, № 2. – С. 66–75.
- PASS: prediction of activity of spectra for biologically active substances / A. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov [et al.] // Bioinformatics. – 2000. – V. 16, N. 8. – P. 747–748.

Поступило до редакції 03.07.2012 р.