

Д. А. Филимонов¹, А. А. Лагунин¹, Т. А. Глориозова¹, А. В. Рудик¹,
Д. С. Дружиловский¹, П. В. Погодин^{1,2}, В. В. Поройков^{1,2*}

**ПРЕДСКАЗАНИЕ СПЕКТРОВ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ
ВЕБ-РЕСУРСА PASS ONLINE**

Сопроводительные материалы

¹ НИИ биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича РАМН,
Погодинская ул., 10/8, Москва 119121, Россия

² Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н. И. Пирогова,
ул. Островитянова, 1, Москва 117997, Россия
e-mail: vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru

**Теоретические основы анализа взаимосвязей «структура-активность»
и прогнозирования активности новых соединений
с помощью компьютерной программы PASS**

Биологическая активность органического соединения есть результат его взаимодействия с биологическим объектом. Она зависит от характеристик соединения (структуры его молекулы), биологического объекта (вид, пол, возраст, и т.д.), способа воздействия (пути введения, дозы), и особенностей условий эксперимента. В PASS биологическая активность описывается **качественно** (“активное” или “неактивное”).

Спектр биологической активности органического соединения есть множество различных видов биологической активности, которые отражают результат его взаимодействия с различными биологическими объектами. Он отражает “внутренние”, присущие данному соединению свойства, зависящие только от его химического строения. Вводя это обобщающее понятие, мы обеспечиваем возможность объединения больших массивов данных из различных источников, поскольку информация из единичной публикации никогда не охватывает всех аспектов биологического действия описываемого в нем органического соединения. При этом мы следуем принципу «презумпции невиновности»: в PASS принимается, что соединение не обладает теми видами биологической активности, которые не указаны в его спектре. Хотя нельзя исключить ситуации, когда информация о какой-либо активности органического соединения не была найдена в доступных источниках, либо оно обладает некоторой биологической активностью, но на эту активность соединение еще не испытывалось. Это приближение не оказывает существенного влияния на результаты анализа взаимосвязей «структура–активность» и выполняемого на этой основе прогноза благодаря статистической устойчивости используемого в PASS алгоритма. Необходимо подчеркнуть, что для прогноза с помощью PASS может быть использован любой способ объективной классификации органических соединений. Если соответствующие классы действительно определяются особенностями структуры молекул, то прогноз принадлежности к этим классам может быть вполне успешным. Например, интервал значений некоторой количественной величины можно рассматривать в PASS как «активность»: если значение величины принадлежит этому интервалу, то соединение «активно», и «неактивно» в иных случаях. Поэтому ясно, что применимость PASS гораздо шире прогноза только спектра биологической активности.

Для описания **структуры органического соединения** выбрана его двумерная структурная формула, так как это единственная доступная информация о соединении на

ранних стадиях его исследования (соединение может только планироваться к синтезу). Для описания структуры химического соединения нами были разработаны специальные дескрипторы, которые мы называли дескрипторами MNA (Multilevel Neighborhoods of Atoms – многоуровневые атомные окрестности). Эти дескрипторы были разработаны с учетом подходов к решению задач о взаимосвязях «структура – свойство» [1, 2]. Дескрипторы MNA основаны на таком представлении структурной формулы, в котором, согласно валентностям и зарядам атомов, явно указаны все атомы водорода и не учитываются типы связей: природа не знает, что такое «стертые водороды», а кратность связей во многих случаях на самом деле должна быть дробной – например, в ароматическом кольце или в группе – NO₂, – можно лишь утверждать, имеется ли между данными двумя атомами достаточно устойчивая химическая связь или нет. В таком виде структурная формула становится однозначной даже формально – она не зависит, например, от альтернативных способов изображения ароматических систем.

На основе описанного представления структурной формулы дескрипторы MNA для каждого атома молекулы строятся рекурсивно следующим образом:

дескриптор MNA 0-го уровня – метка *A* самого атома;

дескриптор MNA любого следующего уровня – условное обозначение структурного фрагмента $A(D_1D_2...D_i...)$, где D_i – дескриптор MNA предыдущего уровня для i -го непосредственного соседа данного атома с меткой *A*. Дескрипторы соседей $D_1D_2...D_i...$ записываются в каком-нибудь однозначном порядке, например лексикографическом.

Эта итерационная процедура может быть продолжена до любого уровня. Важно подчеркнуть, что метки атомов могут не только соответствовать общепринятым символам химических элементов, но и включать любую дополнительную информацию, например, о принадлежности атома к цепи или к какой-либо циклической системе, или что он является реакционным центром биотрансформации.

Структура молекулы в PASS представлена как неповторное множество дескрипторов MNA 1-го и 2-го уровней. В дескрипторах 2-го уровня используется индикатор « \leftarrow » для обозначения атомов, которые не входят ни в какие циклы.

Важной особенностью дескрипторов MNA является их открытость – дескрипторы порождаются на основе самой структурной формулы, а не на основе какого-либо заранее составленного списка структурных фрагментов. Другая их особенность заключается в сохранении целостности фрагментов структуры в том смысле, что для каждого дескриптора MNA можно, при некотором навыке, изобразить соответствующий ему фрагмент.

В программе PASS органические соединения считаются эквивалентными, если их молекулярные структуры описываются одинаковым набором дескрипторов. Так как дескрипторы MNA не отражают стереохимические особенности молекулы, структуры, которые отличаются только стереохимически, формально считаются эквивалентными.

PASS Online использует форматы Molfiles (<http://accelrys.com>) или SMILES (<http://www.daylight.com>) в качестве источника данных о химической структуре прогнозируемых соединений. Многие молекулярные редакторы и системы управления базами данных, как например ISIS/Base (<http://accelrys.com>), позволяют экспортировать данные в этих форматах.

Дескрипторы MNA (как для прогнозирования спектра активности соединения, так и для добавления соединения в SAR Base) генерируются только в случае, если структура соединения удовлетворяет следующим критериям:

- каждый атом в молекуле должен быть обозначен соответствующим символом из периодической таблицы элементов. Символы неопределенного атома: A, Q, *, или метки R группы не допускаются;
- каждая связь в молекуле должна быть ковалентной простой, двойной или тройной связью;
- в структуре соединения должно присутствовать не менее трёх атомов углерода;
- структура соединения должна быть однокомпонентной. Её части, состоящие из одного атома, такие, как Cl, Cl-, OH-, Na+ и т.д. (атомы водорода не принимаются во внимание) исключаются из процесса генерации MNA дескрипторов;
- структура (главная её часть) не должны быть заряжена;
- абсолютная молекулярная масса соединения должна быть меньше 1250.

Если структура не удовлетворяет этим критериям или имеются какие-либо другие ошибки во входных данных, генерируется соответствующее сообщение об ошибке.

Обучающая выборка PASS состоит из более чем 300000 тщательно отобранных записей о структуре и биологической активности органических соединений. База знаний SAR Base создается в ходе обучения на основе этой обучающей выборки PASS.

База данных и знаний **SAR Base** включает в себя словарь названий видов биологической активности и словарь MNA дескрипторов, данные и знания о взаимосвязях «структура – биологическая активность», базу данных структур соединений из обучающей выборки со спектрами их биологической активности. Структура соединения в базе представлена в виде соответствующего набора дескрипторов MNA. К сожалению, в настоящее время невозможно, пользуясь только публично доступными источниками, составить достаточно большую коллекцию биологически активных соединений, для которых были бы известны результаты тестирования на все виды биологической активности. По этой причине некоторые виды биологической активности в обучающей выборке PASS представлены более чем 10000 органических соединений, а другие – только несколькими.

В разных источниках информации биологические активности органических соединений описаны неодинаковыми терминами. Поэтому спектры активности в обучающей выборке были стандартизованы.

Алгоритм прогноза PASS удобнее всего описывать на основе ставшего уже классическим байесовского подхода, который можно сформулировать следующим образом. Для химического соединения C по его структуре, записанной в виде множества из m $\{D_1, \dots, D_m\}$ дескрипторов MNA, оценим вероятность $P(A|C)$ того, что соединение C имеет активность A . Согласно формуле Байеса:

$$P(A|C) = \frac{P(C|A) \cdot P(A)}{P(C)}$$

где $P(C|A)$ – вероятность структуры C при условии, что химическое соединение имеет активность A ; $P(A)$ – априорная вероятность активности A ; $P(C)$ – априорная вероятность структуры C .

Если допустить, что дескрипторы D_1, \dots, D_m независимы в совокупности, то можно записать вероятность $P(C|A)$ как произведение условных вероятностей для отдельных дескрипторов:

$$P(C|A) \cong P(D_1, \dots, D_m|A) = \prod_{i=1}^m P(D_i|A)$$

Это выражение приближенное, поскольку дескрипторы MNA заведомо являются зависимыми в силу способа их построения. Но у нас нет приемлемых альтернатив, и нам остается лишь не забывать о приближенности получаемых формул.

В результате простых преобразований получаем следующее выражение для логарифма отношения правдоподобия условной вероятности $P(A|C)$ для активности A и $P(B|C)$ для активности B в виде:

$$\ln \left[\frac{P(A|C)}{P(B|C)} \right] \cong \ln \left[\frac{P(A)}{P(B)} \right] + \sum_{i=1}^m \left\{ \ln \left[\frac{P(A|D_i)}{P(B|D_i)} \right] - \ln \left[\frac{P(A)}{P(B)} \right] \right\}$$

В частном случае, когда B – это отсутствие активности A , получим:

$$\ln \left[\frac{P(A|C)}{1 - P(A|C)} \right] \cong \ln \left[\frac{P(A)}{1 - P(A)} \right] + \sum_{i=1}^m \left\{ \ln \left[\frac{P(A|D_i)}{1 - P(A|D_i)} \right] - \ln \left[\frac{P(A)}{1 - P(A)} \right] \right\}$$

Смысл полученного выражения вполне прозрачен: логарифм апостериорного отношения правдоподобия есть сумма логарифма априорного отношения правдоподобия и суммы вкладов отдельных дескрипторов. При этом, если активность не зависит от данного дескриптора, то $P(A|D_i) = P(A)$ и этот дескриптор не влияет на результат – его вклад в сумму нулевой. Это и есть классический результат вероятностного подхода. Но, помимо уже отмеченной приближенности, этот результат имеет и другой существенный, хорошо известный недостаток: вклад некоторых дескрипторов, для которых условная вероятность активности при их наличии в структуре слишком близка к 0 или 1, слишком велик и подавляет все остальные члены суммы. Это особенно сильно проявляется, когда для вероятностей $P(A|D_i)$ используются частотные оценки по результатам анализа обучающей выборки и значения 0 и 1 – скорее правило, чем исключение.

Для преодоления этого недостатка можно предложить много разных подходов, и они были апробированы в ходе развития PASS. Наилучший результат дало применение вместо $\ln[p/(1-p)]$ так называемого арксинусного преобразования Фишера $\text{ArcSin}(2-1)$: почти на всем интервале изменения p их форма совпадает, но значения арксинуса ограничены величиной $\pm\pi/2$. Точность прогноза повысилась также после замены суммы вкладов дескрипторов их средним значением, что, видимо, компенсирует допущение о независимости дескрипторов. Логарифм априорного отношения

правдоподобия не несет информации о конкретном прогнозируемом органическом соединении и может быть опущен.

Описанный выше байесовский подход поясняет, почему алгоритм прогноза PASS основан на следующей специальной статистике: по структуре молекул химического соединения, записанной в виде множества из $m \{D_1, \dots, D_m\}$ дескрипторов MNA, для каждой активности A_k подсчитываются величины B_k :

$$B_k = \frac{S_k - S_{0k}}{1 - S_k \cdot S_{0k}},$$

$$S_k = \text{Sin}[\sum_i \text{ArcSin}(2P(A_k|D_i) - 1)/m],$$

$$S_{0k} = 2P(A_k) - 1$$

При этом, для каждого вида активности, если для всех дескрипторов $P(A_k|D_i) = 1$, то $B_k = 1$; если для всех дескрипторов $P(A_k|D_i) = 0$, то $B_k = -1$; если связи между дескрипторами и активностью A_k нет и $P(A_k|D_i) \approx P(A_k)$, то $B_k \approx 0$.

Алгоритм прогноза PASS использует следующие данные о взаимосвязях «структура–активность»:

N – общее количество соединений в SAR Base;

N_i – количество соединений, содержащих дескриптор D_i в описании структуры;

N_k – количество соединений, содержащих активность A_k в спектре активности;

N_{ik} – количество соединений, содержащих и дескриптор D_i в описании структуры, и активность A_k в спектре активности.

По этим данным вычисляются частотные оценки вероятностей $P(A_k)$ и $P(A_k|D_i)$:

$$P(A_k) = \frac{N_k}{N}, \quad P(A_k|D_i) = \frac{N_{ik}}{N_i}$$

Оценки точности прогноза PASS и зависимости, необходимые для получения вероятностей P_a и P_i по значениям B статистики, являются конечным результатом **процедуры обучения**, которая состоит в следующем. По данным SAR Base, сформированной на основе обучающей выборки, для каждой активности A_k для каждого из N_k активных и для каждого из $N - N_k$ неактивных соединений вычисляются значения B статистики. Вычисления проводятся в режиме скользящего контроля с исключением по одному, т.е. после «исключения» этого соединения из SAR Base, для чего достаточно не включать его в суммы. По полученным выборкам B статистики строятся гладкие оценки функций их распределения $P_a(B)$ и $P_i(B)$.

Вероятности P_a и P_i являются также, по построению, оценками вероятности ошибок прогноза 1-го и 2-го рода, соответственно. Их можно рассматривать и как меры принадлежности прогнозируемого соединения к нечетким множествам «активных» и «неактивных» органических соединений. Все эти интерпретации вероятностей P_a и P_i эквивалентны и полезны для анализа результатов прогноза. На их основе можно сконструировать самые разные критерии анализа результатов прогноза, соответствующие решению конкретных практических задач.

Важной особенностью алгоритма прогноза PASS является его устойчивость к неполноте информации о структурах и спектрах биологической активности органических соединений в обучающей выборке. В специальном исследовании [3] показано, что сокращение наполовину реально известной информации о структурах или активности органических соединений в обучающей выборке лишь незначительно уменьшает точность прогноза в перекрестном контроле. Там же продемонстрировано, что оценка точности по скользящему контролю с исключением по одному даже более жесткая, чем по перекрестному контролю.

Интерпретация результатов прогноза PASS

Необходимо помнить, что вероятность P_a отражает прежде всего сходство структуры молекул данного органического соединения со структурами молекул наиболее типичных в соответствующем подмножестве «активных» соединений в обучающей выборке. Поэтому никакой прямой корреляции вычисляемых величин P_a с количественными характеристиками активности, как правило, нет. Действительно активное соединение, но имеющее нетипичную для обучающей выборки структуру молекул, может иметь по прогнозу низкое значение P_a , даже возможно $P_a < P_i$. Это очевидно из способа построения функций $P_a(B)$ и $P_i(B)$: значения величин P_a для активных и P_i для неактивных соединений из обучающей выборки распределены строго равномерно. Из этого следует и интерпретация результатов прогноза.

Если, например, величина P_a равна 0,9, то для 90% активных органических соединений из обучающей выборки значение B статистики меньше, чем для исследуемого соединения, и только для 10% – больше. Это также означает, что, если мы отклоним предположение о том, что соединение обладает активностью, то, в среднем, мы с вероятностью 0,9 совершим ошибку.

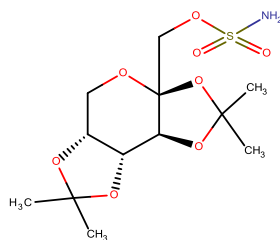
Если же величина P_a меньше 0,5, но $P_a > P_i$, то, следовательно, более половины активных органических соединений из обучающей выборки имеют значение B статистики больше, чем для данного соединения, и если мы отклоним предположение о том, что данное соединение обладает активностью, то, в среднем, совершим ошибку с вероятностью менее 0,5. В этом случае вероятность обнаружить данный вид активности экспериментально невелика, но, если таковая будет найдена, то более 50% шансов за то, что эта структура — оригинальная.

Обширный спрогнозированный спектр активности свидетельствует о том, что структура молекул данного органического соединения довольно проста, не содержит никаких особенностей, обеспечивающих высокую селективность его биологического действия.

Если при прогнозе оказалось, что в структуре есть несколько новых дескрипторов MNA, то структура мало похожа на любую из структур в SAR Base, и результаты прогноза необходимо рассматривать как очень приблизительные оценки.

При анализе прогнозируемых PASS спектров биологической активности необходимо учитывать реальные возможности экспериментального тестирования. При этом общей рекомендацией является последовательное исследование различных прогнозируемых видов биологической активности, от наиболее вероятных к менее вероятным.

На рисунке 1 приведен пример прогноза спектра биологической активности для лекарственного препарата Топирамат (Topiramate).



Pa	Pi	Activity
0,995	0,002	Anticonvulsant
0,988	0,000	Carbonic anhydrase II stimulant
0,954	0,001	Antialcoholic
0,925	0,001	Bipolar disorder treatment
0,923	0,002	CYP2C19 inhibitor
0,920	0,002	CYP3A4 inducer
0,914	0,002	CYP3A inducer
0,907	0,001	Growth stimulant
0,897	0,003	Ophthalmic drug
0,893	0,006	CYP3A4 substrate
0,882	0,003	Antineurogenic pain
0,874	0,007	CYP3A substrate
0,862	0,003	Antiglaucomic
0,855	0,002	Antismoking
0,826	0,001	Carbonic anhydrase V inhibitor
0,810	0,001	Obsessive-compulsive disorder treatment
0,812	0,003	GABA receptor agonist
0,802	0,004	Antiepileptic
0,731	0,001	Carbonic anhydrase IX inhibitor
0,710	0,004	Sodium channel blocker
0,660	0,004	Imidazoline II receptor agonist
0,597	0,004	Antimigraine
0,589	0,001	Carbonic anhydrase inhibitor
0,563	0,001	Carbonic anhydrase II inhibitor
0,564	0,003	Gastric antisecretory
0,546	0,016	Antiobesity
0,489	0,030	Antiallergic
0,468	0,026	CYP17 inhibitor
0,445	0,009	Dependence treatment
0,425	0,001	Carbonic anhydrase I inhibitor
0,463	0,048	Analgesic
0,434	0,042	Glucan 1,4-alpha-maltotriohydrolase inhibitor

Согласно сведениям, содержащимся в базе данных Integrity [4], Топирамат имеет следующие фармакотерапевтические показания: Treatment of Bipolar Disorder, Psychiatric Disorders (Not Specified), Treatment of Alcohol Dependency, Prophylactic Treatment of Migraine, Agents for Inflammatory Bowel Disease, Antiobesity Drugs,

Antimigraine Drugs, Treatment of Cocaine Dependency, Treatment of Neuropathic Pain, Antiepileptic Drugs, Treatment of Substance Dependency, Treatment of Eating Disorders, Aid to Smoking Cessation, Treatment of Nutritional Disorders, Treatment of Cerebrovascular Diseases, Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD). Как видно из приведенных на рисунке 1 результатов прогноза, большая часть этих эффектов успешно прогнозируется PASS Online.

В базе данных Integrity содержится информация о взаимодействии Топирамата с ферментами метаболизма лекарств CYP3A4 и CYP2C19, что также нашло свое отражение в результатах прогноза.

В Integrity приведена информация о следующих молекулярных механизмах действия Топирамата: Sodium Channel Blockers, Carbonic Anhydrase Type II Inhibitors, AMPA Antagonists, Kainate Antagonists. Блокирование Топираматом натриевых каналов прогнозируется с вероятностью $P_a=0,710$. Прогноз указывает на возможность взаимодействия Топирамата с карбоангидразой II (Carbonic anhydrase II stimulant, $P_a=0,988$; Carbonic anhydrase II inhibitor, $P_a=0,563$), однако не позволяет прийти к заключению о направлении воздействия (стимуляция или ингибирование). В таких случаях, когда одновременно прогнозируется агонистическое или антагонистическое действие на рецепторы, стимуляция или ингибирование ферментов, открытие или блокада каналов и т.п., требуется детальное изучение характера воздействия в зависимости от дозы (известны ситуации, когда лекарственное вещество проявляет противоположные эффекты при разных дозах). Возможно, именно этим обстоятельством объясняется наличие в прогнозе антиглаукомного действия препарата, одним из известных механизмов которых является ингибирование карбоангидразы II. В то же время, установлено, что у отдельных пациентов применение Топирамата приводит к возникновению глаукомы [6]. В прогнозе побочных эффектов PASS Online также имеется указание на возможность возникновения глаукомы.

Такие молекулярные механизмы действия Топирамата, как AMPA и Kainate Antagonists ресурс PASS Online не прогнозирует, что указывает на невысокое структурное сходство данного препарата с наиболее типичными молекулами, имеющими эти виды активности, в обучающей выборке PASS.

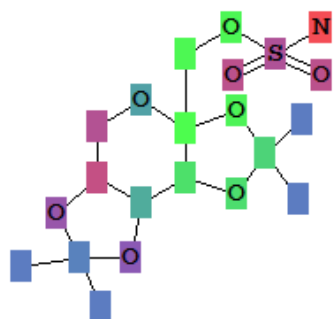
Для Топирамата также прогнозируется взаимодействие с ГАМК рецепторами, не указанное в Integrity [4], однако в литературе имеются указания на наличие такой биологической активности у препарата [7].

Для прогнозируемого эффекта Топирамата на имидазолиновые рецепторы (Imidazoline II receptor agonist), и антиаллергического действия (Antiallergic) нам не удалось найти экспериментального подтверждения в литературе. Эти виды биологической активности, наряду с действием на другие формы карбоангидразы (Carbonic anhydrase V inhibitor, Carbonic anhydrase IX inhibitor, Carbonic anhydrase I inhibitor) целесообразно протестировать в последующих экспериментах.

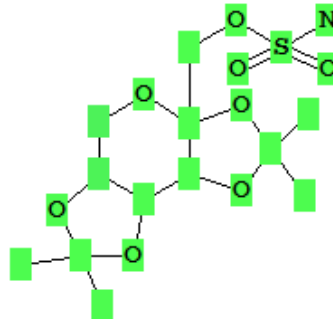
Отличия локальной программы PASS от PASS Online

В локальной версии программы PASS можно оценить вклад каждого атома молекулы органического соединения в его биологическую активность.

Ниже для препарата Топирамат представлен пример оценки вкладов отдельных атомов его молекулы в два различных вида активности (Antiobesity и Anticonvulsant):



Antiobesity



Anticonvulsant

Каждый атом окрашен в зависимости от величины своего вклада в конкретную активность в соответствии со следующей схемой:

- зеленый** положительный вклад в активность
- красный** отрицательный вклад в активность
- синий** атом слабо влияет на активность

Эта информация может быть использована для направленной модификации структуры молекулы с целью усиления требуемого эффекта и ослабления нежелательного действия [8]. На базе оценок вкладов в активность отдельных атомов, рассчитываемых алгоритмом PASS, мы ведем в настоящее время разработку подхода к направленному конструированию молекул с требуемыми свойствами на основе функционально-важных фрагментов (Fragment-Based Drug Design) [9-11].

Другие отличия локальной версии программы PASS от PASS Online:

1. В PASS Online прогноз может быть получен для отдельных структурных формул, представленных в виде MOL файлов, SMILES, или введенных пользователем с использованием Marvin Sketch. В локальной версии прогноз может быть получен для выборок, содержащих много структурных формул, представленных в виде SDF файлов.
2. В PASS Online прогноз результаты прогноза визуализируются на дисплее пользователя и могут быть сохранены путем “copy-paste”. В локальной версии результаты прогноза могут быть сохранены в виде SDF, TXT или CSV файлов. При сохранении файлов в формате SDF или TXT пользователь может использовать программу PharmaExpert [12] с целью последующей их обработки и анализа. При сохранении файлов в формате CSV пользователь может использовать для обработки стандартные процедуры MS Excel.

3. PASS Online обеспечивает выполнение только базовых функций (ввод структурной формулы и получение результата прогноза), а локальная версия PASS позволяет осуществить ряд дополнительных опций (выбор видов активности по классификации АТС, для которых будет получен прогноз; выбор целевых видов активности для решения конкретной задачи; подсказки по содержательной интерпретации конкретных видов активности и др.).

4. PASS Online обеспечивает прогноз основных видов биологической активности, в то время как локальная версия PASS дает возможность прогноза свыше 6000 фармакологических эффектов, механизмов действия, взаимодействия с ферментами метаболизма и транспортерами, влияние на генную экспрессию, побочные и токсические эффекты и т.д.

5. Прогноз биологической активности через Интернет не может полностью гарантировать конфиденциальность направляемых на прогноз структурных формул и результатов прогноза, тогда как локальная версия PASS может работать на изолированном от Интернет компьютере пользователя.

6. Локальная версия PASS, инсталлированная на компьютере пользователя, не зависит от возможных проблем наличия доступа через Интернет к PASS Online и недостаточной скорости обмена данными.

7. Пользователи локальной версии PASS могут использовать PharmaExpert [12] для анализа результатов прогноза. PharmaExpert обеспечивает разнообразные функции, выбор которых осуществляется через удобный интерфейс, в частности:

- Выбор на основе прогноза соединений с требуемым фармакотерапевтическим действием, но без нежелательных побочных эффектов;
- Сравнительный анализ спектров активности нескольких соединений;
- Поиск мультитаргетных соединений с желательным набором механизмов действия;
- Анализ межлекарственного взаимодействия на уровне фармакодинамики, фармакокинетики, побочных и токсических эффектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. Filimonov, V. Poroikov, Yu. Borodina, T. Glorizova, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **39**, 666 (1999).
2. Д.А. Филимонов, В.В. Поройков, *Рос. хим. ж.*, **50** (2), 66-75 (2006).
3. V.V. Poroikov, D.A. Filimonov, Yu.V. Borodina, A.A. Lagunin, A. Kos, *J. Chem. Inform. Comput. Sci.*, **40**, 1349 (2000).
4. URL [<http://integrity.thomson-pharma.com>]
5. J. Levy, R. Yagev, A. Petrova, T. Lifshitz, *Can. J. Ophthalmol.*, **41**, 221 (2006).
6. URL [<http://sleepdisorders.about.com/od/sleepdisorderstreatment/a/What-Is-Topamax.htm>]

7. F. Bandini, E. Arena, G. Mauro, *Cephalalgia*, **32**, 797 (2012).
8. C. Wermuth, *Drug Discovery Today*, **11**, 160 (2006).
9. O.A. Filz, V.V. Poroikov, *Russian Chemical Reviews*, **81**, 158 (2012).
10. O.A. Filz, A.A. Lagunin, D.A. Filimonov, V.V. Poroikov, *SAR & QSAR Environ. Res.*, **23**, 279 (2012).
11. P. Eleftheriou, A. Geronikaki, D. Hadjipavlou-Litina, P. Vicini, O. Filz, D. Filimonov, V. Poroikov, S.S. Chaudhaery, K.K. Roy, A. Saxena, *Eur. J. Med. Chem.*, **47**, 111 (2012).
12. V. Poroikov, A. Lagunin, Filimonov D., In: *QSAR and Molecular Modelling in Rational Design of Bioactive Molecules*. Eds. Esin Aki Sener, Ismail Yalcin, Ankara (Turkey), CADD & D Society, p.514-515 (2005).

Обзор публикаций, в которых использованы результаты прогнозирования спектров биологической активности с помощью PASS Online

Химический класс	Биологическая активность	Экспериментальное подтверждение	Литературная ссылка
Производные тиомочевины	Antibacterial	<i>in vitro</i>	George et al., 2014
5-фенилзамещенные 1,3,4-тиадиазолы	Antituberculosic	<i>in vitro</i>	Mathew et al., 2013a
Производные хинолина	Antibacterial	<i>in vitro</i>	Sambavekar et al., 2013
Различные ХС*	Toxic	<i>in vivo</i>	Tin'kov et al., 2013
Производные 2-оксииндолин-3-глиоксиловой кислоты	Anxiolytic	<i>in vivo</i>	Луценко и др., 2013
Различные ХС из растения <i>Vitex negundo</i>	Antioxidant Antineoplastic	<i>in vitro</i>	Kadir et al., 2013
2-замещенные бензимидазолы	Anthelmintic	<i>in vivo</i>	Garg et al., 2013
Различные ХС	Carcinogenic	<i>in vivo</i>	Singh K.P. et al., 2013
Производные 1,5-диарилпиразола	Antidiabetic	<i>in vivo</i>	Hernandez-Vazquez et al., 2013
Производное абиетиновой кислоты	Antineoplastic Antiinflammatory Antiulcerative	<i>in vitro</i> <i>in vivo</i> <i>in vivo</i>	Kazakova et al., 2013
Производные тетрагидроиндоло[2,3-с]хинолина	Neurodegenerative diseases treatment	<i>in vitro</i>	Shcherbakova, 2013
Производные фосфорилированных карбоновых кислот	Psychotropic Antihypoxic Antidepressant	<i>in vivo</i>	Shilovskaya et al., 2013
2,4-диметоксифенил-бигуанид	Antioxidant Cardioprotectant	<i>in vivo</i>	Tanygina et al., 2013
Аналоги ацефата	Insecticide Acetylcholinesterase inhibitor	<i>in vitro</i>	Gholivand et al., 2013
Производные 1,2,4-оксадиазола	Antiviral (Adenovirus)	<i>in vitro</i> <i>in vivo</i>	Duffy et al., 2013
1,3,4-тиадиазолы	Free radical	<i>in vivo</i>	Mathew et al.,

	scavenger Antioxidant Antiulcerative		2013b
Производные бензоциклогептена	Antidepressant	<i>in vivo</i>	Chaudhary et al., 2012
Производные гидразина	Antiinflammatory Analgesic	<i>in vivo</i>	Kumar et al., 2012
Производные 2-амино-3Н-пиримидин-4-она	Xanthine oxidase inhibitor	<i>in vitro</i>	B-Rao et al., 2012
Производные S,N-бисфосфоната	Antineoplastic Antiarthritic Toxic	<i>in vitro</i> <i>in vivo</i> <i>in vivo</i>	Kamel et al., 2012
Производные бис-бензотиазолил-пиридина и пиразина	Antineoplastic	<i>in vitro</i>	Racane et al., 2012
Природные ХС разных классов	Antimycobacterial	<i>in vitro</i>	Salomon et al., 2012
Фталимиды	Antiinflammatory Toxic	<i>in vivo</i>	Abdou et al., 2012a
Производные бисфосфоната	Antineoplastic	<i>in vitro</i>	Abdou et al., 2012b
Производные 3,5,8-триоксабицикло[5.1.0]октана	Antifungal	<i>in vitro</i>	Pavelyev et al., 2012
Ксантоны, тиоксантоны	Antibacterial Cytotoxic	<i>in vitro</i>	Verbanac et al., 2012
Природные ХС различных классов из растений <i>Nelumbo</i> , <i>Polygonum</i> , <i>Aristolochia</i>	Выявление новых потенциальных активностей	Подтверждено литературными данными	Hade, 2012
Спиросоленол из корней растения <i>S. anguvi</i>	Antiinflammatory	<i>in vitro</i>	Mathew, 2012
Различные ХС из растения <i>Strychnos nuxvomica</i>	Anthelmintic (Nematodes)	<i>in vitro</i>	Leela et al., 2012
Производные ацилтиосемикарбазида	Antioxidant	<i>in vitro</i>	Yehye et al., 2012
Производные изоксазолидина	Nootropic Neurotoxic	<i>in vivo</i>	Khurana et al., 2011
Триазольные производные бегулоновой кислоты	Antiinflammatory Antioxidant	<i>in vivo</i>	Vasilevsky et al., 2011
Пиримидобензотиазолы	Antiinflammatory Toxic	<i>in vivo</i>	Deshmukh et al., 2011
N-, S- замещенные бутадиены	Antibacterial Antifungal	<i>in vitro</i>	Ibis et al., 2011

	Growth stimulant		
3,6-дизамещенные акридины	Antineoplastic Mutagenic	<i>in vitro</i>	Di Giorgio et al., 2011
Бензо[d]имидазолы	Vasodilator Antihypertensive	<i>ex vivo</i>	Navarrete-Vazquez et al., 2010
Флавоноиды	Antidiabetic	<i>in vivo</i>	Torres-Piedra et al., 2010
3-замещенный 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-он	Antiinflammatory	<i>in vivo</i>	Prasad et al., 2010
Аналог амфотерицина	Antifungal	<i>in vitro</i>	Ferdosiyani et al., 2010
Производные пирролидин-2-она	Antiarrhythmic Antioxidant	<i>in vivo</i>	Sapa et al., 2010
3,6-замещенные акридины	Cytotoxic	<i>in vitro</i>	Benchabane et al., 2009
Производные имидазола (ацетамиды и сульфонамиды)	Antiparasitic	<i>in vitro</i>	Hernandez-Nunez et al., 2009
1-амино-4-(1,3-азолил-2)бутадиины; 5-аминоиндолизины; 2-аминоимидазолы	Antibacterial Adrenergic Antiprotozoal (Leishmania)	<i>in vitro</i>	Babaev, 2009
Продукты трансформации 1,1-диметилгидразина	Carcinogenic Mutagenic Teratogen Embryotoxic	<i>in vivo</i>	Carlsen et al., 2009
Аналоги перметрина	Insecticide Fibrinogen receptor antagonist Alzheimer's disease treatment	<i>in vivo</i> - -	Mirzabekova et al., 2009
Производные 4-оксо-1,4-дигидропиримидина	Psychotropic	<i>in vivo</i>	Kodonidi et al., 2009
Продукты трансформации 1,1-диметилгидразина	Carcinogenic Mutagenic Teratogen	<i>in vivo</i>	Carlsen, 2009
2-арилсульфиламино-бензотиазолы	Antidiabetic Antiobesity	<i>in vivo</i>	Navarrete-Vazquez et al., 2009
1,3,4-тризамещенные бета-лактамы	Antidepressant	<i>in vivo</i>	Mittal et al., 2008
Различные ХС (противораковые препараты)	Antineoplastic	Подтверждено литературными данными	De Britto et al., 2008

Флавонол кверцетин	Antiinflammatory Antibacterial	<i>in vitro</i>	Chandran et al., 2008
Макрогетероциклические ХС и их металлокомплексы	Antineoplastic	<i>in vivo</i>	Islyaikin et al., 2007
N-оксиды имидазолина	Nootropic	<i>in vivo</i>	Marwaha et al., 2007
Различные ХС (противораковые препараты)	Выявление потенциальных активностей	Подтверждено литературными данными	Решетникова, 2007
Производные 2- фенилбензимидазола	Vasodilator	<i>in vitro</i>	Estrada-Soto et al., 2006
Поликетиды	Protein phosphatase inhibitor	<i>in vitro</i>	Seibert et al., 2006
Бисфосфоновые кислоты	Antiinflammatory Bone formation stimulant	<i>in vivo</i>	Abdou et al., 2008
N-замещенные производные 1,3-оксазин-2-она	Cyclooxygenase 1 inhibitor	<i>in vitro</i>	Benaamane et al., 2008
Производные бензолсульфамида	Antidiabetic	<i>in vivo</i>	Moreno-Dí'az et al., 2008
Дибензодиоксатетрааза- макрогетероциклы	Anticonvulsant	<i>in vivo</i>	Kulikov et al., 2008
Производные 2-(антипирин-4- ил)гидразонов	Analgesic Antipyretic	<i>in vivo</i>	Shchegol'kov et al., 2006
2-замещенные 3-меркапто- 1,4-нафтохиноны	Antibacterial	<i>in vitro</i>	Stasevych et al., 2006
1,3-диоксоланы, пиразолины, имидазолы, оксадиазолы	Anxiolytic Antimycobacterial	<i>in vitro</i>	Погребной, 2006
Производные 1,3- диоксоиндана	Antioxidant Analgesic Antiinflammatory	<i>in vitro</i> <i>in vivo</i>	Prabhakar et al., 2006
Производные 1,2-оксазина	Antimycobacterial	<i>in vitro</i>	Velikorodov et al., 2006
Природное ХС виолацеин (violacein)	Antiprotozoal (Leishmania) Antiviral	Подтверждено литературными данными	Artiguenave et al., 2005
Производные 2-диэтиламино- 2',6'-диметилфенилацетамида	Antiarrhythmic	<i>in vivo</i>	Sernov et al., 2005
Сесквитерпеновые лактоны (аналоги арглабин	Antineoplastic Antibacterial Antifungal	<i>in vitro</i>	Адекенов, 2005
Производные имидазо [2,1-	Antibacterial	<i>in vitro</i>	Sztanke, 2005

с][1,2,4]триазина	Antifungal		
1-ациламиноалкил-3,4-диалкоксибензолы	Antiinflammatory	<i>in vivo</i>	Labanauskas et al., 2005
Производные азетидин-2-она	Antianxiolytic Nootropic Antidyskinetic	<i>in vivo</i>	Goel et al., 2005a
Производные хиназолина	Anxiolytic GABA receptor agonist	<i>in vivo</i>	Goel et al., 2005b
Бета-карболиновые алкалоиды гарман, гармин, гармалин	Antiprotozoal (Leishmania)	<i>in vitro</i>	Di Giorgio et al., 2004
1,2,4-замещенные триазолы	Antibacterial Antifungal	<i>in vitro</i>	Deshmukh et al. , 2004
Замещенные амиды и гидразиды дикарбоновых кислот	Antibacterial Antiinflammatory	<i>in vivo</i>	Dolzhenko et al., 2003a
Замещенные амиды и ацилгидразиды янтарной кислоты	Antibacterial	<i>in vitro</i>	Dolzhenko et al., 2003b
Производные 9-амино- и 9-хлор-2-метоксиакридина	Antiprotozoal (Leishmania) Toxic	<i>in vitro</i>	Di Giorgio et al., 2003
2-ариламино-2-тиазолин-4-оны	Antiinflammatory	<i>in vivo</i>	Lesyk et al., 2003
6-нитро-бензотиазолы, 6-амино-бензотиазолы, производные антраниловой кислоты	Antiprotozoal (Leishmania) Antiprotozoal (Trichomonas) Toxic	<i>in vitro</i>	Delmas et al., 2002
Различные ХС	Anticonvulsant	Подтверждено литературными данными	Rozantsev et al., 1998
1-амино-4-(5-ариллоксазол-2-ил)-1,3-бутадиены	Antibacterial	<i>in vitro</i>	Maiboroda et al., 1998
Макрогетероциклические ХС и их металлокомплексы	Antineoplastic	<i>in vivo</i>	Islyaikin et al., 1997
Терпеноиды	Antiinflammatory	-	Ngabireng et al., 2013
Стероиды	Antibacterial	-	Brycki et al., 2013
Стероиды	Neuroprotector	-	Chhabra et al, 2013
Различные ХС	Carcinogenic Embryotoxic	-	Singh S.P. et al., 2013

	Teratogen		
Стероиды	Nerve growth factor agonist	-	Anuradha et al., 2013
Производные бензимидазола и имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридина	Antiviral Antineoplastic Antibacterial Antisecretoric Cytostatic Antihistaminic Antiulcerative	-	Pankina et al., 2013
Азакраун-эфир	Ferredoxin hydrogenase inhibitor Cardioprotectant	-	Kolyadina et al., 2013
Производные хелевой кислоты	Выявление потенциальных активностей	-	Pospieszny et al., 2013
Производные тиюрацила	Antineoplastic Heart failure treatment Antithyroid	-	Bartkowiak et al., 2013
Различные ХС	Proteasome inhibitor	-	Granese et al., 2013
Производные антрацена	Выявление потенциальных активностей	-	Dumanska et al., 2013
Производные 1 <i>N</i> -метил-1 <i>S</i> -метил-2-нитроэтилена	Alzheimer's disease treatment	-	Kannan et al., 2012
Производные хелевой кислоты	Выявление потенциальных активностей	-	Pospieszny et al., 2012
Различные ХС из растения <i>Mukia maderaspatana</i> (L.) M.Roem. (Cucurbitaceae)	Выявление потенциальных активностей	-	Mallikadevi et al., 2012
Различные ХС из растения <i>Azadirachta indica</i>	Выявление потенциальных активностей	-	Pramely et al, 2012
Различные ХС	Antiprotozoal (Trichomonas)	-	Kirubakaran et al., 2012
Различные ХС	HIV-1 integrase inhibitor	-	Tripathi et al., 2012
Природные ХС разных классов	Alzheimer's disease treatment	-	Singh K. D. et al., 2012
Различные ХС	Acetylcholinesterase inhibitor	-	Remya et al., 2012

2-метилгептил-изоникотинат	Antimycobacterial Toxic	-	Singh S. P. et al., 2012
Тиазолидиндионы	Hepatotoxic Выявление потенциальных активностей	-	Rajasekhar et al. , 2012
Металлокомплексы оксимов пиностробина	Antiviral (HIV) Antioxidant	-	Mashentseva et al., 2011
Различные ХС из растения <i>Exacum Bicolor</i> Roxb	Выявление потенциальных активностей	-	Jeeshna et al., 2011
Замещенные нафталин и хинолин	Farnesyltransferase inhibitor	-	Da Silva et al., 2010
Производные 2-тиоурацила	Выявление потенциальных активностей	-	Pospieszny et al., 2010a
Производные 5-бромурцила и 5-бром-6-метилурцила	Выявление потенциальных активностей	-	Bartkowiak et al., 2010
Производные тиюрацила	Выявление потенциальных активностей	-	Pospieszny et al., 2010b
Природные ХС различных классов из водорослей	Antineoplastic	-	Azhaguraj et al., 2010
1,3,2-диазафосфолидин-2,4,5- трионы	Antiviral (HIV) Antineoplastic	-	Gholivand et al., 2009
Различные ХС из пяти специй	Antiinflammatory Antioxidant Antiviral (HIV) Antitoxic Free radical scavenger Cardioprotectant Hepatoprotectant Antitussive Antihemorrhagic	-	Riju et al., 2009
Органофосфорные ХС	Acetylcholinesterase inhibitor	-	Ghadimi et al., 2009
Производные 1,7-дифенил-1- гептен-5-она	Выявление потенциальных активностей	-	Balaji et al., 2009
Азоло[1,5-а]пиримидины	Выявление потенциальных активностей	-	Emelina et al., 2009

Конденсированные изохинолины	Выявление потенциальных активностей	-	Potikha et al., 2009a
Тиенопиримидины	Выявление потенциальных активностей	-	Zadorozny et al., 2009
Производные транс-стилбена	Antiinflammatory	-	Khairullina et al., 2009
1,3-бис(арил)-4-бром-2-бутен-1-оны	Выявление потенциальных активностей	-	Potikha et al., 2009b
Производные 1,2,4-оксадиазола	Выявление потенциальных активностей	-	Харченко и др., 2008
Терпеноиды	Antibacterial	-	Daisy et al., 2008
Природные ХС из растения <i>Cinnamotum camphora</i>	Выявление потенциальных активностей	-	Chelliah, 2008
Производные фенотиазина	Выявление потенциальных активностей	-	Kulakov et al., 2008a
Стероиды	Выявление потенциальных активностей	-	Rajnikant et al., 2008
Азакраун-эфиры	Выявление потенциальных активностей	-	Levov et al., 2008
Производные пергидро[1,3,2]диоксаборино[5,4-с]пиридина	Выявление потенциальных активностей	-	Le Tuan et al., 2008
Производные коричной кислоты	Free radical scavenger	-	Agadzhanyan et al, 2008
N-гликозиламины	Выявление потенциальных активностей	-	Kulakov et al., 2008b
Флавоноиды	Antiviral (HIV)	-	Maridass et al., 2008
Различные ХС	Выявление потенциальных активностей	-	Ha S. et al., 2008
Фосфорамиды	Insecticide Toxic	-	Ghadimi et al., 2007
Различные ХС	Antineoplastic	-	Apryshko, 2007
Производные	Выявление	-	Roshchin et al.,

тетрагидроизоиндол-1,3-диона	потенциальных активностей		2007
Производные гуанидина	Выявление потенциальных активностей	-	Shestakov et al., 2007
Различные ХС	Выявление потенциальных активностей	-	Volkov et al., 2007a
Различные ХС	Выявление потенциальных активностей	-	Volkov et al., 2007b
Производные инденопиридина	Выявление потенциальных активностей	-	Volkov et al., 2007c
Производные холана	Выявление потенциальных активностей	-	Rajnikant et al., 2007
Производные 2,3-фталоилпирроколин-1-карбоновой кислоты	Выявление потенциальных активностей	-	Stasevych et al., 2007
Различные ХС	Выявление потенциальных активностей	-	Chen et al., 2006
Различные ХС	Выявление потенциальных активностей	-	Ivanov et al., 2006
Природные ХС из растения <i>Curcuma longa</i>	Выявление потенциальных активностей	-	Wilson et al., 2006
Различные ХС	Antiarrhythmic	-	Fioravanzo et al., 2005
Различные ХС	Toxic Mutagenic Carcinogenic	-	Cronin, 2005
2,4,8a-триарилпергидро[1,3,2]диоксаборинино[5,4-с]пиридины	Выявление потенциальных активностей	-	Le Tuan et al., 2004
Различные ХС	Выявление потенциальных активностей	-	Soldatenkov et al., 2004
Конденсированные пиразолы	Выявление потенциальных активностей	-	Vasilevsky et al., 2004
Производные 1-фенил-3-(хромон-3-ил)-2-пропен-1-она	Выявление потенциальных активностей	-	Tuskaev et al., 2002

Производное бетулина	Antituberculosic	-	Pogrebnyak et al., 2002
Сульфопроизводные имидазола и 1,2,4-триазола	Выявление потенциальных активностей	-	Буланова и др., 2002
Аналоги адамантана	Выявление потенциальных активностей	-	Финкельштейн и др., 2002
Имидазолы, бензимидазолы, 1,2,3-бензотриазолы	Выявление потенциальных активностей	-	Polyakova et al., 2001

* ХС – химические соединения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abdou W.M. et al. (2012a). Regioselective Condensation of Alkylidenephosphoranes to N-Methoxy- and N-Anilino-1H isoindole-1,3-(2H)-diones. *Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry*, **42**: 1967-1978.
2. Abdou W.M. et al. (2012b). Synthesis of 5- and 6-N-heterocyclic Methylenebisphosphonate Derivatives and Evaluation of their Cytogenetic Activity in Normal Human Lymphocyte Cultures. *Chem. Biol. Drug. Des.*, **79**: 719–730.
3. Abdou W.M. et al. (2008). Synthesis, properties, and perspectives of gem-diphosphonosubstituted-thiazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **43**: 1015-1024.
4. Agadzhanian V. S. and Oganesyanyan E. T. (2008). Applying of quantum-chemical methods to interpretation of the antiradical activity in a series of hydroxyl derivatives of cinnamic acid. *Pharm. Chem. J.*, **42**: 616-621.
5. Anuradha V. et al. (2013). In silico biological activity of steroids from the marine sponge *Axinella carteri*. *Med. Chem. Res.*, **22**: 1142–1146.
6. Apyrshko G. N. (2007). Information System for Antitumor Agents: Computer Database Biologic Module. *Automatic Documentation and Mathematical Linguistics*, **41**: 217-225.
7. Artiguenave F. et al. (2005). The Tropical Biominer Project: mining old sources for new drugs. *OMICS J. Integr. Biol.*, **9**: 130–138.
8. Azhaguraj R. et al. (2010). Prediction of biological activity of algal antitumor drugs using PASS. *Pharmacologyonline*, **3**: 22–34.
9. Babaev E.V. (2009). Combinatorial chemistry at the university: ten years experience of research, educational and organizational projects. *Russian Chemical Journal*, **53**: 140-152.
10. Balaji S. and Chempakam B. (2009). Pharmacokinetics Prediction and Drugability Assessment of Diphenylheptanoids from Turmeric (*Curcuma longa* L). *Medicinal Chemistry*, **5**: 130-138.
11. Bartkowiak G. et al. (2010). Thio analogs of pyrimidine bases: synthesis and spectral study of new potentially biologically active 2,4-di-ortho-(meta- and para-)bromo-(chloro and nitro)-benzylthio-5-bromouracils (and 6-methyluracils). *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **185**: 1429-1436.

12. Bartkowiak G. et al. (2013). Sulfur analogs of pyrimidine bases: synthesis of 2-alkylthio- and 4-alkylthio-5-bromouracils and in silico evaluation of their biological activity. *J. Heterocyclic Chem.*, **50**: 1134-1139.
13. Benaamane N. et al. (2008). Synthesis and *in silico* biological activity evaluation of new N-substituted pyrazolo-oxazin-2-one systems. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **16**: 3059–3066.
14. Benchabane Y., Di Giorgio C., Boyer G., et al. (2009). Photo-inducible cytotoxic and clastogenic activities of 3,6-di-substituted acridines obtained by acylation of proflavine. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**: 2459–2467.
15. B-Rao Ch. et al. (2012). Identification of novel isocytosine derivatives as xanthine oxidase inhibitors from a set of virtual screening hits. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **20**: 2930–2939.
16. Brycki B. et al. (2013). Synthesis, spectroscopic and semiempirical studies of new quaternary alkylammonium conjugates of sterols. *Molecules*, **18**: 14961-14976.
17. Carlsen L. (2009). The interplay between QSAR/QSTR studies and partial order ranking and format concept analyses. *Int. J. Mol. Sci.*, **10**: 1628-1657.
18. Carlsen L., Kenessov B., Batyrbekova S.Ye. (2009). A QSAR/QSTR study on the human health impact of the rocket fuel 1,1-dimethyl hydrazine and its transformation products: Multicriteria hazard ranking based on partial order methodologies. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **27**: 415-423.
19. Chandran P.G.R., Balaji S. (2008). Phytochemical investigation and pharmacological studies of the flowers of *Pithecellobium Dulce*. *Ethnobotanical Leaflets*, **12**: 245-253.
20. Chaudhary A. et al. (2012). Naturally occurring himachalenes to benzocycloheptene amino vinyl bromide derivatives: as antidepressant molecules. *Mol. Divers.*, **16**: 357–366.
21. Chelliah D. A. (2008). Biological activity prediction of an ethno medicinal plant *Cinnamomum camphora* through bio-informatics. *Ethnobotanical Leaflets*, **12**: 181-190.
22. Chen X., Liang Y., Xu J. (2006). Toward automated biochemotype annotation for large compound libraries. *Molecular Diversity*, **10**: 495-509.
23. Chhabra H. and Thangam K. (2013). Computer assisted fragment based analysis of pregnenolone analogues against CYP17A1 receptor: a docking approach. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **6** (Suppl. 2): 118-122.
24. Cronin M. (2005). Review of the Status of the Development of Alternatives to using Animals in Chemical Safety Testing and Identification of New Areas for Development or Research in the Context of the Proposed REACH Regulation. A Report Prepared in Partial Fulfilment of Defra Contract Number: CPEC 42, May 2005.
25. Da Silva C.H., Da Silva V.B., Resende J., et al. (2010). Computer-aided drug design and ADMET predictions for identification and evaluation of novel potential farnesyltransferase inhibitors in cancer therapy. *Journal of Molecular Graphics and Modeling*, **28**: 513–523.
26. Daisy P. et al. (2008). A Novel Terpenoid from *Elephantopus Scaber* – Antibacterial Activity on *Staphylococcus Aureus*: A Substantiate Computational Approach. *Int. J. Biomed. Sci.*, **4**: 196-203.
27. De Britto A.J. et al. (2008). Prediction of Biological Activity Spectra for Few Anticancer Drugs Derived from Plant Sources. *Ethnobotanical Leaflets*, **12**: 801-810.
28. Delmas F. et al. (2002). *In vitro* activities of position 2 substitution-bearing 6-nitro- and 6-aminobenzothiazoles and their corresponding anthranilic acid derivatives against *Leishmania infantum* and *Trichomonas vaginalis*. *Antimicrob. Agents and Chemother.*, **46**: 2588–2594.

29. Deshmukh V.K. et al. (2011). Design, Synthesis and Biological Activities of Novel 4H-Pyrimido [2, 1-b] [1,3] Benzothiazole derivatives. *Int. J. ChemTech. Res.*, **3**: 136-142.
30. Deshmukh M.B. et al. (2004). New Route to Synthesis and QSAR Study of 1,2,4-Aryl Substituted Triazoles. *Synthetic Communications*, **34**: 2655–2658.
31. Di Giorgio C. et al. (2003). *In Vitro* Activities of 7-Substituted 9-Chloro and 9-Amino-2-Methoxyacridines and Their Bis- and Tetra-Acridine Complexes against *Leishmania infantum*. *Antimicrob. Agents and Chemother.*, **47**: 174–180.
32. Di Giorgio C. et al. (2004). *In vitro* activity of the β -carboline alkaloids harmine, harmine, and harmaline toward parasites of the species *Leishmania infantum*. *Experimental Parasitology*, **106**: 67–74.
33. Di Giorgio C. et al. (2011). Evaluation of the mutagenic/clastogenic potential of 3,6-disubstituted acridines targeted for anticancer chemotherapy. *Food and Chemical Toxicology*, **49**: 2773–2779.
34. Dolzhenko A.V. et al. (2003a). Substituted amides and hydrazides of dicarboxylic acids. Part 14. Synthesis and antimicrobial and antiinflammatory activity of 4-antipyrylamides, 2-thiazolylamides, and 1-triazolylamides of some dicarboxylic acids. *Pharmaceut. Chem. J.*, **37**: 149–151.
35. Dolzhenko A.V. et al. (2003b). Substituted amides and hydrazides of dicarboxylic acids. Part 16. Synthesis and antibacterial activity of some amides and acylhydrazides of succinic acid. *Pharmaceut. Chem. J.*, **37**: 229–231.
36. Duffy M. R. et al. (2013). Identification of novel molecule inhibitors of adenovirus gene transfer using a high throughput screening approach. *Journal of Controlled Release*, **170**, 132–140.
37. Dumanska Yu. et al. (2013). Synthesis of New Fused Tricyclic Quinoid Systems and Studying of Their Biological Activity In-Silico. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Science*, **4**: 1471-1478.
38. Emelina E.E. et al. (2009). α -Aminoazoles in the Synthesis of Heterocycles: V. Synthesis of Azolo[1,5-a]pyrimidines from 2-Ethoxyvinyl Trifluoromethyl Ketones and 2,2-Diethoxyvinyl Trifluoromethyl Ketone. *Russian Journal of Organic Chemistry*, **45**: 417-420.
39. Estrada-Soto S. et al. (2006). Relaxant activity of 2-(substituted phenyl)-1H-benzimidazoles on isolated rat aortic rings: Design and synthesis of 5-nitro derivatives. *Life Sci.*, **79**: 430–435.
40. Ferdosiyani M., Sardari S. (2010). In silico design and selection of anti-fungal AmB-polyene-analog lead molecules by virtual screening method. *Avicenna J. Med. Biotech.*, **2**: 137-143.
41. Fioravanzo E. et al. (2005). General and Independent Approaches to Predict HERG Affinity Values. *Internet Electronic Journal of Molecular Design*, **4**: 625–646.
42. Garg K. et al. (2013). Design, synthesis and PASS-assisted evaluation of novel 2-substituted benzimidazole derivatives as potent anthelmintics. *Med. Chem. Res.*, Published online, 13 October 2013. DOI 10.1007/s00044-013-0856-1.
43. Ghadimi S., Ebrahimi-Valmoozi A.A. (2009). Lipophilicity, electronic, steric and topological effects of some phosphoramidates on acetylcholinesterase inhibitory property. *J. Iran. Chem. Soc.*, **6**: 838-848.
44. Ghadimi S. and Khajeh V. (2007). Synthesis, characterization, and prediction of biological activity of phosphoramidate compounds. *J. Iran. Chem. Soc.*, **4**: 325–331.
45. Gholivand K. et al. (2013). Molecular docking and QSAR studies: noncovalent interaction between acephate analogues and the receptor site of human acetylcholinesterase. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **61**, 6776–6785.

46. Gholivand K., Oroujzadeh N., Erben M.F., Della Vedova C.O. (2009). Synthesis, spectroscopy, computational study and prospective biological activity of two novel 1,3,2-diazaphospholidine-2,4,5-triones. *Polyhedron*, **28**: 541-547.
47. George S. et al. (2014). Design, docking, synthesis and anti E. coli screening of novel thiadiazolo thiourea derivatives as possible inhibitors of Enoyl ACP reductase (FabI) enzyme. *Bangladesh J Pharmacol*, **9**: 49-53.
48. Goel R.K. et al. (2005a). PASS assisted search and evaluation of some azetidino-2-ones as C.N.S. Active agents. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, **8**: 182-189.
49. Goel R.K. et al. (2005b). Quinazolines revisited: search for novel anxiolytic and GABAergic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **15**: 2145-2148.
50. Granese B. et al. (2013). Validation of microarray data in human lymphoblasts shows a role of the ubiquitin-proteasome system and NF- κ B in the pathogenesis of Down syndrome. *BMC Medical Genomics*, **6**: 24.
51. Ha S., Seo Y.-Ju., Kwon M.-S., et al. (2008). IDMap: facilitating the detection of potential leads with therapeutic targets. *Bioinformatics*, **24**: 1413-1415.
52. Hade S.N. (2012). Exploration of new therapeutic potential of phytoconstituents in anti-inflammatory plants by PASS. *J. Chem. Pharm. Res.*, **4**: 1925-1937.
53. Hernandez-Nunez E., Tlahuext H., Moo-Puc R., et al. (2009). Synthesis and in vitro trichomonocidal, giardicidal and amebicidal activity of N-acetamide(sulfonamide)-2-methyl-4-nitro-1H-imidazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**: 2975-2984.
54. Hernandez-Vazquez E. et al. (2013). Synthesis, hypoglycemic activity and molecular modeling of pyrazole-3-carbohydrazides designed by a CoMFA model. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **69**: 10-21.
55. Ibis C. et al. (2011). The evaluation of biological activities of N-, S-substituted polyhalogenated butadiene compounds. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, **2**: 661-668.
56. Islyaikin M. K. and Danilova E. A. (2007). Structural analogs of tetrapyrrole macrocycles and their biological properties. *Russian Chemical Bulletin*, **56**: 689-706.
57. Islyaikin M. K., Danilova E.A., Kudrik E.V., et al. (1997). Synthesis and study of antitumor activity of macroheterocyclic compounds and their metallocomplexes. *Pharm. Chem. J.*, **31**: 409-412.
58. Ivanov A.S., Veselovsky A.V., Dubanov A.V., Skvortsov V.S. (2006). Bioinformatics Platform Development. From Gene to Lead Compound. In: *Methods in Molecular Biology*, vol. 316: *Bioinformatics and Drug Discovery*, Edited by: R. S. Larson. Humana Press Inc., Totowa, NJ, pp. 389-431.
59. Jeeshna M.V. and Paulsamy S. (2011). Phytochemistry and bioinformatics approach for the evaluation of medical properties of the herb, *Exacum Bicolor* Roxb. *International Research Journal of Pharmacy*, **2**: 163-168.
60. Kadir F.A. et al. (2013). PASS-predicted *Vitex negundo* activity: antioxidant and antiproliferative properties on human hepatoma cells-an in vitro study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **13**: 343.
61. Kamel A.A. et al. (2012). Inhibitory effect of novel S,N-bisphosphonates on some carcinoma cell lines, osteoarthritis, and chronic inflammation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **51**: 239-249.
62. Kannan M. et al. (2012). Synthesis and *in silico* evaluation of 1N-methyl-1S-methyl-2-nitroethylene (NMSM) derivatives against Alzheimer disease: to understand their interacting mechanism with acetylcholinesterase. *J. Chem. Biol.*, **5**: 151-166.

63. Kazakova O.B. et al. (2013). Synthesis, structure, and pharmacological activity of (7R,8S)-epoxy-(13R,17R)-trioxolane abietic acid. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, **39**: 202–210.
64. Khairullina V.R. et al. (2009). Computer design of trans-stilbene derivatives with pronounced anti-inflammatory activity and toxicity. *Pharm. Chem. J.*, **43**: 505-511.
65. Khurana N. et al. (2011). PASS-assisted prediction and pharmacological evaluation of novel nicotinic analogs for nootropic activity in mice. *European Journal of Pharmacology*, **662**: 22-30.
66. Kirubakaran P. et al. (2012). Homology modeling, molecular dynamics, and molecular docking studies of *Trichomonas vaginalis* carbamate kinase. *Med. Chem. Res.*, **21**: 2105-2116.
67. Kodonidi I.P. et al. (2009). Molecular design and targeted synthesis of N-substituted 4-oxo-1,4-dihydropyrimidine derivatives on the basis of inhibitory neurotransmitters. *Pharm. Chem. J.*, **43**: 568-574.
68. Kolyadina N.M. et al. (2013). Synthesis of a new aza-14-crown-4 with di(α -pyridyl)-substituted bispidine subunit and the crystal structure of its complex with CoCl₂. *Russian Journal of Inorganic Chemistry*, **58**: 671–677.
69. Kulakov I.V. et al. (2008a). Synthesis of N-Alkaloidacyl Derivatives of Phenothiazine. *Russian Journal of Applied Chemistry*, **81**: 263-267.
70. Kulakov I.V. et al. (2008b). Synthesis of beta-D-glucopyranosyl- and β -D-galactopyranosylamines from 4-bromo-3-methylaniline and 2-amino-5-bromopyridine. *Russian Journal of Applied Chemistry*, **57**: 2443-2445.
71. Kulikov O.V. et al. (2008). Pharmacological activity of 16- and 18-member dibenzodioxatetraaza macroheterocyclic compounds. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **42**: 15-17.
72. Kumar A. et al. (2012). Design, synthesis, computational and biological evaluation of some new hydrazino derivatives of DHA and pyranopyrazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **50**: 81-89.
73. Labanauskas L. et al. (2005). Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylaminoalkyl-3,4-dialkoxybenzene derivatives. *Il Farmaco*, **60**: 203–207.
74. Leela N.K. et al. (2012). Nematicidal activity of *Strychnos nuxvomica* leaf and its constituents against the root-knot nematode, *Meloidogyne incognita*. *Nematol. medit.*, **40**: 157-162.
75. Le Tuan Anh et al. (2004). Synthesis and molecular structure of 2,4,8a-triaryl-6-methylperhydro[1,3,2]dioxaborinino[5,4-c]pyridines. *Russian Chemical Bulletin*, **53**: 842-845.
76. Le Tuan Anh et al. (2008). Synthesis and molecular structure of substituted 2-hydroxyperhydro-[1,3,2]dioxaborinino[5,4-c]pyridines, perhydro[1,3]dioxano[5,4-c]pyridine, and their precursor – 4-hydroxy-3-(α -hydroxybenzyl)-1-methyl-4-phenylpiperidine. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **44**: 1404-1412.
77. Lesyk R. et al. (2003). Synthesis and antiinflammatory activity of some 2-arylamino-2-thiazoline-4-ones. *Acta Polonica Pharmaceutica*, **60**: 457-466.
78. Levov A. N. et al. (2008). Transformations of Dibenzo(γ -oxopiperidino)aza-14-crowns-4 upon Acylation. Molecular Structure of Dibenzo-16-crown-3. *Russian Journal of Organic Chemistry*, **44**: 612-616.
79. Maiboroda D.A. et al. (1998). 1-Amino-4-(5-aryloxazol-2-yl)-1,3-butadienes: synthesis and study of spectral and pharmacological properties. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **32**: 310-314.

80. Mallikadevi T.S. et al. (2012). Analysis for phytochemicals and bioinformatics approach for the evaluation of therapeutic properties of whole plant methanolic extract of *Mukia maderaspatana* (L.) M.Roem. (Cucurbitaceae) – a traditional medical plant in western districts of Tamil Nadu, India. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **5**: 163–168.
81. Maridass M. et al. (2008). Prediction of Anti-HIV Activity of Flavanoid Constituents Through PASS. *Ethnobotanical Leaflets*, **12**: 954-994.
82. Marwaha A. et al. (2007). PASS-predicted design, synthesis and biological evaluation of cyclic nitrones as nootropics. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **17**: 5251–5255.
83. Mashentseva A.A. et al. (2011). Synthesis and biological activity of the pinostrobin oxime complex compounds with some d-metals. *Russian Journal of General Chemistry*, **81**: 96–101.
84. Mathew B. (2012). Isolation, In Silico Design and Anti-Inflammatory Activity of Spirosolenol from the Roots of *Solanum anguvi*. *Chemical Sciences Journal*, **2012**: CSJ-83.
85. Mathew B. et al. (2013a). Design of 1-(furan-2-yl)-N-(5-substituted phenyl-1, 3, 4-thiadiazol-2-yl) methanimine derivatives as Enoyl-ACP reductase inhibitors: Synthesis, molecular docking studies and anti-tubercular activity. *Bangladesh J. Pharmacol.*, **8**: 242-248.
86. Mathew B. et al. (2013b). Discovery of some novel lines of 2-amino, 5-thio, 1,3,4-thiadiazole as muco-membranous protector. Synthesis, antioxidant activity and *in silico* PASS approach. *Journal of Saudi Chemical Society*, Published online, 26 January 2013. DOI: 10.1016/j.jscs.2013.01.002.
87. Mirzabekova N.S., Kuz'mina N.E., Lukashova O.I., et al. (2009). Synthesis and biological activity of permethrin analogs containing various substituents in position 2 of the cyclopropane ring. *Rus. J. Org. Chem.*, **45**: 355–359.
88. Mittal M. et al. (2008). PASS-assisted exploration of antidepressant activity of 1,3,4-trisubstituted-beta-lactam derivatives. *Bioorganic & Medical Chemistry Letters*, **18**: 5347-5349.
89. Moreno-Dí'az H. et al. (2008). Antidiabetic activity of N-(6-substituted-1,3-benzothiazol-2-yl)benzenesulfonamides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **18**: 2871–2877.
90. Navarrete-Vazquez G., Hidalgo-Figueroa S., Torres-Piedra M., et al. (2010). Synthesis, vasorelaxant activity and antihypertensive effect of benzo[d]imidazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **18**: 3985–3991.
91. Navarrete-Vazquez G. et al. (2009). Synthesis, *in vitro* and computational studies of protein tyrosine phosphatase 1B inhibition of a small library of 2-arylsulfonylaminobenzothiazoles with antihyperglycemic activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **17**: 3332–3341.
92. Ngabireng Marie Claude et al. (2013). Drug design and analysis in silico of sapelenin G, an acyclic triterpenoid as potential anti-inflammatory. *International Journal of Clinical Pharmacology & Toxicology*, **2**: 1-8.
93. Pankina O.Yu. et al. (2013). Condensation of amino derivatives of benzimidazol-2-ones and imidazo[4,5-b]pyridin-2-ones with 2,6-dimethyl- γ -pyrone in acetic acid. *Russian Journal of Organic Chemistry*, **49**: 779–781.
94. Pavelyev R. S. et al. (2012). Synthesis and antimycotic properties of hydroxy sulfides derived from exo- and endo-4-phenyl-3,5,8-trioxabicyclo[5.1.0]octanes. *Mendeleev Commun.*, **22**: 127–128.
95. Pogrebnyak A.V. et al. (2002). Computer prognosis and targeted synthesis of a new betulin derivative possessing antituberculous properties. *Pharmaceut. Chem. J.*, **36**: 18–20.
96. Polyakova Yu.L., Bulanova A.V., Vartapetyan R.Sh. (2001). Hydrolysis of some imidazoles, benzimidazole, and 1,2,3-benzotriazole derivatives according to HPLC and NMR spectroscopy data. *Russian Chemical Bulletin*, **50**: 820-822.

97. Pospieszny T. et al. (2010a). A practical synthesis and spectroscopic study of new potentially biologically active S-lithocholic acid-substituted derivatives of 2-thiouracil. *Tetrahedron Letters*, **51**: 4166–4169.
98. Pospieszny T. and Wyrzykiewicz E. (2010b). Thio Analogs of Pyrimidine Bases: Synthesis And Spectroscopic Study of New Potentially Biologically Active Disulfides of N,O-(N,N- or O,O-)-Di- and N,N,O-Tri-(o-, m-, and p-)bromobenzyl-2-thiouracils. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **185**: 2101-2107.
99. Pospieszny T. et al. (2013). Synthesis and spectroscopic studies of new quasi podands from bile acid derivatives. *Tetrahedron Letters*, **54**: 4700-4704.
100. Pospieszny T. et al. (2012). Synthesis and spectroscopic studies of new bile acid derivatives linked by a 1,2,3-triazole ring. *Tetrahedron Letters*, **53**: 301–305.
101. Potikha L.M. et al. (2009a). Condensed isoquinolines. 33. Synthesis of 1'-R-spiro-[7H, 8H-2a, 7a-diazacyclopenta-[fg]naphthacene-2,4'-(1'H)-pyridine]-1,8-(2H)-diones. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **45**: 42-47.
102. Potikha L.M. et al. (2009b). Synthesis and properties of Z-1,3-bis(aryl)-4-bromo-2-buten-1-ones. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **45**: 1184-1189.
103. Prabhakar K.R. et al. (2006). Identification and evaluation of antioxidant, analgesic/anti-inflammatory activity of the most active ninhydrin–phenol adducts synthesized. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **14**: 7113–7120.
104. Pramely R., Raj T.L.S. (2012). Prediction of biological activity spectra of a few phyto constituents of *Azadirachta indica* A. Juss. *J. Biochem. Tech.*, **3**: 375-379.
105. Prasad Y.R., Rajasekhar K.K., Shankarananth V., Pradeepkumar G.S.S., Surya Teja S.P., Rajeev Reddy B. (2010). *In silico* biological activity evaluation of some 3-substituted-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-ones. *Journal of Pharmacy Research*, **3**: 2470-2472.
106. Racane L. et al. (2012). Synthesis and antiproliferative evaluation of some new amidino-substituted bis-benzothiazolyl-pyridines and pyrazine. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **55**: 108-116.
107. RajaSekhar K.K. et al. (2012). *In silico* application of methylene shuffle to minimize hepatotoxicity of Troglitazone. *Journal of Pharmacy Research*, **5**: 232-237.
108. Rajnikant V., Dinesh J., Bhavnaish C. (2007). Biological activity predictions, crystallographic comparison and hydrogen bonding analysis of cholane derivatives. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics*, **44**: 458–469.
109. Rajnikant V., Dinesh J., Bhavnaish C. (2008). Biological-activity predictions and hydrogen-bonding analysis of estrane derivatives of steroids. *J. Chem. Crystallogr.*, **38**: 567–576.
110. Remya C. et al. (2012). An *in silico* approach for the identification of inhibitors against Acetylcholinesterase. *Med. Chem. Res.*, **21**: 2779-2787.
111. Riju A., Sithara K., Suja S.N., et al. (2009). *In Silico* Screening Major Spice Phytochemicals for their Novel Biological Activity and Pharmacological Fitness. *Journal of Bioequivalence and Availability*, **1**: 063-073.
112. Roshchin A.I. et al. (2007). High-pressure-assisted addition of (methoxyphenyl)maleic anhydrides to dienes. Synthesis of 3a-aryltetrahydroisindole-1,3-diones. *Russian Chemical Bulletin*, **56**: 509-512.
113. Rozantsev G.G. et al. (1998). New principle of search for compounds possessing anticonvulsive properties. *Pharm. Chem. J.*, **32**: 345-351.
114. Salomon Ch.E. and Schmidt L.E. (2012). Natural Products as Leads for Tuberculosis Drug Development. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **12**: 735-765.

- 115.Sambavekar P.P.et al. (2013). In-silico, in-vitro antibacterial activity and toxicity profile of new quinoline derivatives. *Indian Journal of Chemistry*, **52**: 1521–1526.
- 116.Sapa J. et al.(2010). Antiarrhythmic and antioxidant activity of novel pyrrolidin-2-one derivatives with adrenolytic properties. *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol.*, **383**: 13-25.
- 117.Seibert S.F. et al. (2006). Polyketides from the marine-derived fungus *Ascochyta salicorniae* and their potential to inhibit protein phosphatases. *Org. Biomol. Chem.*, **4**: 2233–2240.
- 118.Sernov L.N. et al. (2005). Synthesis and antiarrhythmic activity of 2-diethylamino-2',6'-dimethylphenylacetamide derivatives. *Pharmaceut. Chem. J.*, **39**: 350–353.
- 119.Shchegol'kov E.V. et al. (2006). Synthesis, analgesic and antipyretic activity of 2-(antupyrin-4-yl)hydrazones of 1,2,3-triketones and their derivatives. *Pharm. Chem. J.*, **40**: 373-376.
- 120.Shcherbakova I. (2013). A drug mystery of heterocycles:various molecules for one target or one compound for multiple target? *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **49**: 2-18.
- 121.Shestakov A.S., Sidorenko O.E., Shikhaliev Kh.S., Pavlenko A.A. (2007). Guanidines based on tryptamine and histamine in reactions with electrophiles. *Rus. J. General Chem.*, **77**: 1749-1760.
- 122.Shilovskaya E.V. et al. (2013). Computer prognosis, synthesis and psychotropic properties of hydrazinium salts of phosphorylaceto-hydrazides. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **47**: 205-208.
- 123.Singh K.P. et al. (2013). Predicting carcinogenicity of diverse chemicals using probabilistic neural network modelling approaches. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **272**: 465–475.
- 124.Singh S.P. et al. (2013). Virtual screening on potential neuraminidase inhibitors of influenza A virus H1N1. *Drug Invention Today*, **5**: 241–245.
- 125.Singh K.D. et al. (2012). Structure-based drug discovery of ApoE4 inhibitors from plant compounds. *Med. Chem. Res.*, **21**: 825-833.
- 126.Singh S.P. et al. (2012). *In silico* studies of 2-methylheptyl isonicotinate produced by *Streptomyces* sps. 201 against dihydrodipicolinate synthase enzyme of *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Biophysical Chemistry*, **3**: 233–237.
- 127.Soldatenkov A.T. et al. (2004). Unexpected reaction of 3-benzoyl-4-hydroxy-1-methyl-4-phenylpiperidine with 1,2-diaminobenzene. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **40**: 1499-1501.
- 128.Stasevych M.V. et al. (2007). Facile synthesis of 2, 3- phthaloylpyrocoline-1-carboxylic acid and its new derivatives. *Ukrainica Bioorganica Acta*, **2**: 39-43.
- 129.Stasevych M.V., Chervetsova V.G., Plotnikov M.Yu., et al. (2006). Syntesis and antimicrobial evaluation of novel 2-substituted-3-mercapto-1,4-naphthoquinones. *Ukrainica Bioorganica Acta*, **2**: 33-39.
- 130.Sztanke K. (2005). Studies of the synthesis of new derivatives of 8-aryl-4-imino-2,3,7,8-tetrahydro-imidazo[2,1-c][1,2,4]triazin-3 (6H)-one with an expected biological activity. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, **62**: 221-226.
- 131.Tanygina E.S. et al. (2013). Influence of 2,4-dimethoxyphenylbiguanide on antioxidant status in rat heart and blood serum during myocardial infarction. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **47**: 187-190.
- 132.Tin'kov O.V. et al. (2013). Analysis and prediction of the reproductive toxicity of organic compounds of different classes using 2D simplex representations of molecular structure. *Pharmaceut. Chem. J.*, **47**: 30–36.
- 133.Torres-Piedra M., Ortiz-Andrade R., Villalobos-Molina R., et al. (2010). A comparative study of flavonoid analogues on streptozotocinenicotinamide induced diabetic rats: Quercetin as a

- potential antidiabetic agent acting via 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibition. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45**: 2606-2612.
134. Tripathi S.K. et al. (2012). Molecular docking, QPLD, and ADME prediction studies on HIV-1 integrase leads. *Med. Chem. Res.*, **21**: 4239-4251.
135. Tuskaev V.A. et al. (2002). Synthesis of 1-phenyl-3-(chromon-3-yl)-2-propen-1-one derivatives: a new group of biologically active compounds. *Pharmaceut. Chem. J.*, **36**: 27–29.
136. Vasilevsky S.F., Mshvidobadze E.V. (2004). General Synthetic Approach for the Straightforward Synthesis of Biological Active Condensed Pyrazoles. 3rd EuroAsian Heterocyclic Meeting “Heterocycles in Organic and Combinatorial Chemistry”, September 12-17.
137. Vasilevsky S.F. et al. (2011). Rapid access to new bioconjugates of betulonic acid via click chemistry. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **21**: 62–65.
138. Velikorodov A.V. et al. (2006). Synthesis and antimycobacterial activity of carbamate derivatives of 1,2-oxazine. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **40**: 380-382.
139. Verbanac D. et al. (2012). An efficient and convenient microwave-assisted chemical synthesis of (thio)xanthenes with additional in vitro and in silico characterization. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **20**: 3180–3185.
140. Volkov S.V. et al. (2007a). Conversion of 3-benzoyl-1-methyl-4-phenyl-gamma-piperidol by arylamines and arylhydrazines. Synthesis of 3-arylamino-1-oxo-1-phenylpropanes and 1,3-diarylpyrazoles and their fragmentation under electron impact. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **43**: 1260-1268.
141. Volkov S.V. et al. (2007b). Reaction of 3-benzoyl-1-methyl-4-phenyl-gamma-piperidol with arylamines and arylhydrazines. Synthesis of 3-arylamino-1-oxo-1-phenylpropamines and 1,3-diarylpyrazoles and their fragmentation under electron impact. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **43**: 445-453.
142. Volkov S.V. et al. (2007c). Synthesis and molecular structure of 4-nitro-9-phenyl-1H- and 9-hydroxy-3-oxo-9-phenyl-2,3-dihydro-9H-indeno[2,1-c]pyridines and 3,7-diphenyl-3a,4,5,6-tetrahydroindeno[2,1-c]isoxazolo[5,4-d]pyridine. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **43**: 1181-1188.
143. Wilson M. et al. (2006). Druggability of lead compounds from turmeric (*Curcuma longa*). *Journal of Medicinal and Aromatic Plant Sciences*, **28**: 384-390.
144. Yehye W.A. et al. (2012). Butylated Hydroxytoluene Analogs: Synthesis and Evaluation of Their Multipotent Antioxidant Activities. *Molecules*, **17**: 7645-7665.
145. Zadorozny A.V. and Kovtunenkov V.A. (2009). Condensed isoquinolines. 34. Transformations of 4H-thieno-[3', 2':5,6]- and 4H-thieno[2', 3':5,6]pyrimido-[1,2-b]isoquinolines. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **45**: 489-497.
146. Адекенов С.М. (2005). Синтез и биологическая активность новых производных Арглабина и перспективы производства оригинальных фитопрепаратов. *Российский биотерапевтический журнал*, **4**: 7–14.
147. Буланова А.В. и др. (2002). Связь «биологическая активность – физико-химическое свойство» имидазолов и триазолоидов сульфокислот. *Вестник СамГУ – Естественнонаучная серия. Специальный выпуск*, 124–131.
148. Луценко Р.В. и др. (2013). Анксиолитическое действие производных 2-оксииндолин-3-глиоксиловой кислоты: компьютерное прогнозирование и экспериментальное подтверждение. *Казанский медицинский журнал*, том XCIV, No. 4.
149. Погребной С.И. (2006). Ацетофены в синтезе гетероциклических соединений. *Автореф. дисс. соиск. уч. ст. докт. хим. наук*, Кишинев.

150. Решетникова В.В. (2007). Информационная система по противоопухолевым препаратам ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. *Автореф. дисс. соиск. уч. ст. канд. техн. наук*, Москва.
151. Финкельштейн Е.Е. и др. (2002). Исследование биологической активности структурных аналогов адамантана. *Вестник СамГУ – Естественнонаучная серия*, **4**: 121-128.
152. Харченко Ю.В. и др. (2008). Полициклические системы, содержащие 1,2,4-оксадиазольный цикл. 3,3-(1,2,4-оксадиазол-5-ил) -пиридин-2(1H)-оны – синтез и прогноз биологической активности. *Вісник Харківського національного університету, № 820. Хімія*. Вип. 16 (39): 216-224.