

UDC 547.873'864'836 + 577.15.04

Синтез і дослідження біологічної активності азотовмісних гетероциклічних сполук – регуляторів ферментів біосинтезу нуклеїнових кислот

І. В. Алексєєва, А. Д. Швед

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
Вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03680, Україна

i.v.alexeeva@imbg.org.ua

Узагальнено результати досліджень щодо створення нових регуляторів функціональної активності ферментів біосинтезу нуклеїнових кислот на основі поліциклічних азотовмісних гетеросистем. Комп'ютерний дизайн і молекулярний докінг у каталітичний сайт ферменту-мішені (Т7пол) дозволили провести спрямовану оптимізацію базових структур. Отримано декілька серій сполук, з-поміж яких виявлено ефективні інгібітори вірусів родини герпесу (ВПГ-2, вірус Епіштейна-Барр), грипу А та гепатиту С, а також препарати з потужною протипухлинною, протибактерійною та протифункціональною дією. Визначено перспективність застосування модельних тест-систем на основі ферментів, що обслуговують синтез нуклеїнових кислот, для первинного скринінгу потенційних інгібіторів in vitro.

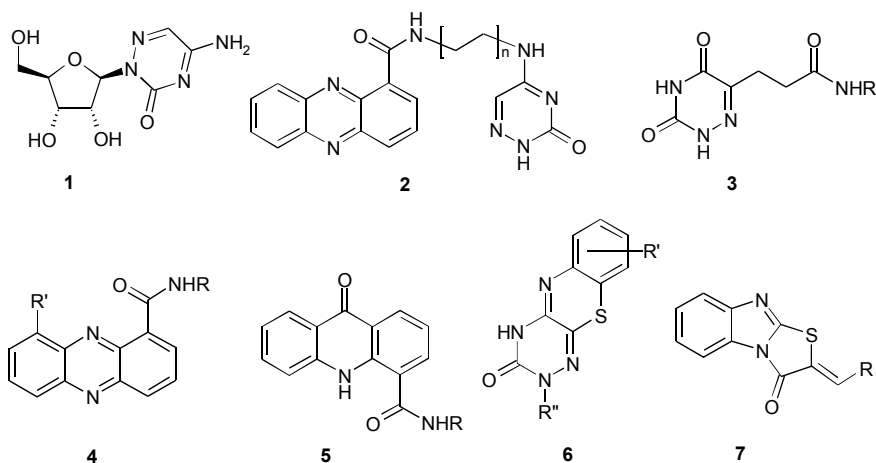
Ключові слова: 6-азациитидин, аналоги нуклеозидів, конденсовані триазини, триазиніл-6-пропанкарбонова кислота, феназин-1-карбонова кислота, акридон-4-карбонова кислота, бензімідазотіазолони, тест-системи in vitro.

Відділ синтетичних біорегуляторів створено у 1998 р. внаслідок внутрішньоінститутської інтеграції двох лабораторій для консолідації наукових зусиль фахівців хімічного й біологічного профілів, спрямованих на розробку синтетичних інгібіторів та їхнє використання в молекулярно-біологічних, біохімічних і медичних дослідженнях. На початковому етапі наукова діяльність відділу була логічним продовженням попередніх робіт колективів у напрямках хімічного синтезу противірусних і протипухлинних препаратів на основі триазинових аналогів нуклеозидів та антисенс-рибозимного підходу до контролю і пригнічення вірусних інфекцій. На той час було синтезовано і протестовано близько 200 похідних триазинових основ, різних за цукром N-глікозидів та гібридних сполук (рисунки, структури 1–3).

НДР «Створення нового противірусного та протимікоплазмозного препарату на основі субстанції 6-

азациитидину» (1997–2000 рр.) успішно виконано завдяки творчій співпраці з лабораторіями декількох інститутів НАН та АМН України. За розробленою технологією на дослідній установці ІМБіГ отримано близько 300 грамів 6-азациитидину. Проведено токсико-фармакологічні дослідження синтезованого препарату, розроблено аналітико-нормативну документацію на субстанцію та лікарську форму, а також дослідно-виробничий регламент на виготовлення субстанції і технологічну інструкцію на одержання стерильної ін'єкційної форми 6-азациитидину (6-АС, 1).

Незалежними випробуваннями на вірусно-клітинних моделях та лабораторних тваринах встановлено суттєву інгібіторну активність субстанції та створеної ін'єкційної лікарської форми 6-АС проти аденовірусної, герпетичної і мікоплазмозної інфекцій [1–5]. Так, Зарубаєв та ін. (Інститут грипу РАМН) виявили лікувальний ефект препарату за експериментальної системної аденовірусної інфекції ново-



Загальні структури отриманих сполук: R = Ar, Het; R' = H, Alk, Cl; R'' = H, Rib, Xyl, Rha; n = 0, 1

народжених хом'ячків [2]. У 2011 р. вони ж показали, що противірусна активність 6-АС порівняно з новим російським препаратом інгавірином у дослідях на тваринах була практично на порядок вищою [3].

Лабораторні випробування лікарської форми 6-АС, проведені під керівництвом проф. С. Л. Рибалко в Інституті епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАН України на моделі герпетичного менінгоенцефаліту у мишей, виявили достовірний та високоефективний лікувальний і профілактичний ефект препарату, а також його низьку токсичність [4, 5].

Крім того, показано протимікоплазмову дію препарату на моделі бронхопневмонії мишей за інфікування *Mycoplasma hominis* (А. В. Руденко, Інститут урології НАМН України) та визначено здатність 6-АС індукувати синтез інтерферону в дослідях *in vitro* та *in vivo* і стимулювати функціональну активність Т- і В-лімфоцитів [6].

Враховуючи відсутність на світовому ринку ліцензованого антиаденовірусного препарату, отримані дані обґрунтовують доцільність проведення подальших клінічних випробувань 6-АС як кандидата на лікарський засіб.

У 2003 році у відділі синтетичних біорегуляторів розроблено й запатентовано новий підхід до синтезу триазинових нуклеозидів на основі спрощеного методу «силільної конденсації». Запропонований зручний підхід забезпечує високий вихід цільових продуктів, внаслідок чого з'явилася можливість отримувати за спрощеною схемою нуклеозидного синтезу не лише 6-АС, а й його різноманітні похідні та N-глікозидні аналоги [7, 8].

Для синтезу дидезоксипохідних 6-АС використано складніший підхід, який полягає в трансформації хімічними методами вихідного рибонуклеозиду за участі галоїдвмісних фосфонієвих реагентів, а також з'ясовано механізм послідовного перетворення стартових сполук у відповідні дезокси-похідні. Нами встановлено, що проміжною сполукою при дезоксигенуванні 5'-О-бензоїл-6-азацитидину за цих умов є 2',3'-епокси-похідна 6-АС, а не 2',3'-циклонуклеозид, як це зафіксовано в реакції з піримідиновими нуклеозидами. Наступне розкриття епоксидного циклу під дією вказаних реагентів призводило до утворення 2',3'-дигалоїд-2',3'-дидезокси-6-азацитидину або нуклеозидного аналога з ненасиченим зв'язком у вуглеводному фрагменті – 2',3'-дидегідро-2',3'-дидезокси-6-азацитидину [9].

Подальший пошук більш активних протиаденовірусних сполук серед синтезованих аналогів і похідних 6-АС здійснювали, досліджуючи залежність між структурою та активністю сполук. Методом топологічних моделей QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) визначено окремі молекулярні фрагменти, що підсилюють антиаденовірусний вплив [10]. Прогнозована методом QSAR висока активність аналогів 6-АС більш ніж задовільно корелює з експериментально отриманою для нових сполук 2'-дезокси-, 2',3'-дидезокси- та 2',3'-епокси-похідних 6-АС, його ациклічного та ксилофуранозного аналогів [8, 11, 12].

Проведено напівемпіричні квантово-хімічні розрахунки 6-АС методом PM3, неемпіричні – методом *ab initio* на рівні теорії MP2 6-311++G(3df, 3pd) //MP2-6-311++G(d,p). Визначено п'ять енергетич-

но найвигідніших структур азануклеозиду з різними конформаціями рибозного фрагмента та орієнтацією гетероциклічної основи, які знаходяться в діапазоні відносних енергій 0–3,7 ккал/моль [13]. Перебування 6-АС у *syn*-конформації, на наш погляд, стерично ускладнює його метаболічні перетворення (наприклад, 5'-О-фосфорилування), на яких ґрунтується механізм дії модифікованих нуклеозидів. Проте, як засвідчують отримані результати, кожна з відібраних конформацій 6-АС може бути кандидатом на біологічно активну «робочу» конформацію залежно від мішені.

Здатність похідних 1,2,4-триазину виступати в ролі «універсальної основи», яка спроможна утворювати міцні комплекси з канонічними Thy, Ade, Cyt, Gua, спонукала нас до синтезу на його основі гібридних сполук із феназин-1-карбоною кислотою (ФКК-1; **2**) – нуклеозидних інгібіторів [14]. Одночасно з цим, враховуючи фармакофорні властивості карбоксамідної групи, було створено зручні методи отримання серії N-заміщених амідів триазиніл-6-пропанкарбонової кислоти (ПКК; **3**) [15, 16] та N-ариламідів ФКК-1 (**4**) [17].

Для прискореного випробування нових сполук на наявність біологічної активності модельну систему транскрипції було адаптовано із залученням ДНК-залежної РНК-полімерази бактеріофага T7 (T7пол) [15–19]. Перевагами її є доступність, продуктивність синтезу, простота кількісного визначення результатів, можливість одночасного тестування десятків речовин у різних варіантах досліду та оцінювання афінності сполук до ДНК-матриці, ферменту чи транскрипційного комплексу. За результатами тестування в системі транскрипції *in vitro* виявлено низку карбоксамідів, які пригнічують синтез РНК за концентрації 25 мкг/мл. Використання зазначеної системи дало змогу значно розширити бібліотеку сполук цього хемотипу за рахунок N-гетариламідів ФКК-1 і 9-метил-ФКК-1 та N-ариламідів акридон-4-карбонової кислоти (АКК-4; **5**). Після скринінгу в системі T7пол зразки сполук – ефективних інгібіторів транскрипції – досліджували на протибактерійну, протифунгальну, протитуберкульозну та протівірусну дію. Серед проаналізованих у такий спосіб трьох десятків амідів ПКК ідентифіковано три сполуки, протифунгальна дія

яких щодо штамів *Candida albicans* була вищою, ніж у відомого лікарського препарату дифлюкану (флюконазолу) [15].

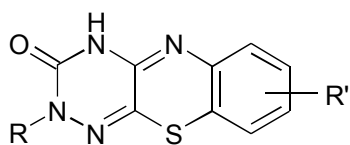
21 сполука із серії N-ариламідів ФКК-1 виявила протитуберкульозну активність щодо дикого штаму *Mycobacterium tuberculosis* з мінімальною інгібувальною концентрацією (МІК) у діапазоні 0,5–2,7 мкМ, тобто на рівні дії препаратів ізоніазиду й рифампіцину (МІК відповідно 1,4 і 0,95 мкМ). При цьому декілька сполук були активними проти клінічних ізолятів *M. tuberculosis* з множинною резистентністю [17]. Значну протибактерійну дію щодо грам-позитивних і грам-негативних бактерій продемонстрували ариламіди як 9-заміщеної, так і незаміщеної ФКК-1 [18].

Серію з 27 N-ариламідів АКК-4 проаналізовано в тестових ферментативних системах реплікації вірусу гепатиту С (HCV) *in vitro* на основі NS3-гелікази вірусу та субгеномного реплікону HCV. П'ять сполук показали здатність ефективно (EC₅₀ 5,6–11,1 мкМ) пригнічувати геліказний комплекс РНК-геномного HCV [19].

У відділі виконано значний цикл робіт [20–23] із синтезу та дослідження похідних 3-оксо-1,2,4-триазино[5,6-b][1,4]бензотіазину (3-оксо-1,2,4-ТБТ; **6**) – структурних аналогів триазиновмісних поліциклічних антибіотиків. Ми частково змінили процедуру пошуку потенційних інгібіторів T7пол методом молекулярного докінгу і почали комп'ютерні дослідження з визначення топології й таутомерного статусу базової сполуки – 3-оксо-1,2,4-ТБТ. З'ясовано, що з трьох її найвірогідніших таутомерів структура лише одного наближається до планарної і саме вона є енергетично найвигіднішою. За спектральними даними, саме цей таутомер утворюється при синтезі, тому його використано при докінгу для вивчення взаємодії досліджуваного класу сполук з активним сайтом T7пол.

Визначено ключові нековалентні міжмолекулярні зв'язки різних типів для комплексу ліганд–рецептор. Отримані для синтезованих сполук експериментальні дані з біологічної активності задовільно корелюють з результатами віртуального скринінгу [21].

Розроблено два методи одержання трициклічних аналогів нуклеозидів, що містять триазиновий



сильнішими, ніж властивості самих основ [20]. Враховуючи одночасне виявлення похідних ТБТ інгібіторами транскрипції та реплікації ДНК *in vitro*, можна припустити, що механізм противірусної дії сполук ґрунтується на пригніченні функціонування

Інгібіторні властивості похідних триазинобензотіазинів (ТБТ) у модельних системах – ферментативних та вірусно-клітинних

Сполука	Тест-система транскрипції Т7пол, ІС ₉₀ , мкМ	Тест-система ПЛР, ІС ₉₀ , мкМ	ВПГ-2 (штам ВН) в культурі клітин РК-13, ЕС ₅₀ , мкМ	ВЕБ в культурі клітин Raji, ЕС ₅₀ , мкМ
3-оксо-ТБТ	100	>100	2,7	4,6
3-оксо-ТБТ(Rib)	85,7	57,0	3,14	2,7
3-тіо-ТБТ(Rib)	89,0	Нд	4,5	2,8
3-оксо-ТБТ(7-Cl)	99,0	99,0	12,5	Нд
3-оксо-ТБТ(8-Bu)	22,5	75,0	15,9	Нд
3-оксо-ТБТ(7-CF ₃)	87,4	87,0	7,0	Нд
3-оксо-ТБТ(Rib, 7-CF ₃)	71,7	47,8	3,9	Нд

Примітка. 3-оксо-ТБТ (базова основа) – 3-оксо-1,2,4-триазино[5,6-*b*][1,4]бензотіазин; Rib – N2-рибофуранозид; Нд – не досліджували.

фрагмент. Триазиновмісні трициклічні основи було модифіковано прямим глікозилюванням перацильною цукру за умов спрощеного методу «силільної конденсації». Іншим способом є формування трициклічної гетерооснови з фіксованим положенням цукрового залишку, виходячи з відповідних триазинових нуклеозидів, у яких добудовано гетероцикл.

Таким чином підтверджено регіоспецифічність реакції глікозилювання, а також виявлено залежність ефективності методу синтезу від природи замісників бензольного ядра (1-й метод) або замісників *орто*-амінотіофенолу – вихідної сполуки в реакції анелювання (2-й метод) [20, 21].

Проведено дослідження *in vitro* активності трициклічних основ та їхніх глікозидів у ферментативних тест-системах, а також впливу сполук на репродукцію вірусів родини *Herpes viridae* – вірусу простого герпесу 2-го типу (ВПГ-2) та вірусу Епштейна-Барр (ВЕБ) (таблиця) [22, 23].

Вивчення триазинобензотіазинів у культурах клітин, інфікованих ВПГ-2 та ВЕБ, показало, що всі речовини ефективно пригнічують репродукцію обох вірусів з ЕС₅₀ у межах 2,7–15,9 мкМ. При цьому противірусні властивості глікозидних похідних трициклічних основ (N2-рибофуранозидів) виявилися

транскрипційного та реплікативного комплексів.

Усі конденсовані гетероциклічні сполуки, що розглянуто до цього часу, побудовано на основі лінійних трициклічних систем (феназин, акридин, триазинобензотіазин). Однак наразі вважають за доцільне отримати й дослідити сполуки з іншою молекулярною структурою. Відомо, що інгібітори, активні щодо ферментів системи біосинтезу нуклеїнових кислот, часто містять специфічні «банано-» чи S-подібні поліциклічні структурні фрагменти. Виходячи з цього, одержано близько 30 ариліденових похідних [1,3]тіазоло[3,2-*a*]бензімідазол-3(2H)-ону (бензімідазотіазолону) – сполук серії ВТ (7). Розроблено також зручний метод синтезу таких речовин, що ґрунтується на конденсації ароматичних альдегідів з бензімідазотіазолоном у системі оцтова кислота–ацетат натрію.

Варто зазначити, що хоча загальну структуру ариліденових похідних ВТ і було підтверджено методами ЯМР- і мас-спектрометрії, не існувало єдиного уявлення щодо просторової конфігурації молекул цих сполук. За допомогою квантово-хімічних розрахунків перехідного стану реакції утворення сполук низки ВТ показано, що в усіх випадках повинен реалізуватися *цис*-ізомер. Рентгеноструктурний аналіз похідних ВТ підтвердив їхню *цис*-кон-

фігурацію стосовно подвійного зв'язку в ариліденовому фрагменті молекули.

Похідні ВТ виявили найвищу серед вивчених сполук різних класів інгібіторну активність у тест-системі транскрипції *in vitro*. Рівень активності залежить від природи замісника в ариліденовому фрагменті. Для трьох речовин величина IC_{50} у системі Т7пол становить приблизно 10 мкМ, а для сполуки ВТ-29, яка містить дигідроксифенільний фрагмент, – 1,6 мкМ. У концентрації 0,7 мкг/мл (2 мкМ) цей інгібітор забезпечує практично повне пригнічення синтезу РНК. У той же час дослідження впливу сполук серії ВТ на активність топоізомерази I *Escherichia coli* у системі релаксації ДНК *in vitro* не виявило їхньої інгібіторної дії за концентрацій 50–100 мкМ.

У результаті біологічних випробувань бензімідазотіазолонів на моделях патогенних бактерійних (грам-позитивних – золотистий стафілокок *Staphylococcus aureus*, грам-негативних – синьогнійна паличка *Pseudomonas aeruginosa*) та грибкових (*C. albicans*) інфекцій не визначено сполук з протимікробною чи протигрибковою дією. Однак для низки похідних ВТ, що містять гідроксильну або диметиламіногрупу у фенільному ядрі, продемонстровано значну протигерпетичну активність у системі вірус-клітина (культура перевивних клітин нирок хом'яка ВНК). Значення МІК для чотирьох сполук знаходяться в межах 1,6–3,6 мкМ, а індекс селективності становить 90–250. Одночасно деякі похідні серії ВТ з ОН- та Et₂N-замісниками в ариліденовому фрагменті, для яких характерна найвища інгібіторна активність у системі транскрипції, виявили істотну антипроліферативну дію *in vitro* у культурах пухлинних клітин HeLa (EC_{50} 1,1–2,9 мкМ) та MCF-7 (карцинома молочної залози людини, EC_{50} 0,9–1,6 мкМ).

Висновки. Основним напрямком роботи відділу синтетичних біорегуляторів з моменту його організації була розробка нових підходів до створення багатоядерних азотовмісних систем – регуляторів функціональної активності ферментів, що обслуговують біосинтез нуклеїнових кислот. Квантово-хімічні розрахунки, комп'ютерне моделювання структур лігандів та їхніх комплексів з мішенями дозволили сконструювати декілька серій біологічно активних сполук на основі конденсованого 1,2,4-три-

азину, N-заміщених амідів триазиніл-6-пропанкарбонової кислоти, N-ариламідів феназин-1-карбонової кислоти, N-гетариламідів акридон-4-карбонової кислоти та ариліден-заміщених бензімідазотіазолонів. Для первинного скринінгу синтезованих сполук *in vitro* використано модельні тест-системи транскрипції та частково – реплікації і релаксації ДНК. Вибір згаданих систем ми вважаємо доцільним з огляду на те, що такі біологічні процеси є одними з головних мішеней протимікробної, протівірусної та протипухлинної терапії. Цілеспрямована селекція нових речовин з наступним дослідженням на клітинному рівні дозволила виявити у кожній з отриманих серій щонайменше 3–4 сполуки-лідери, перспективні для подальшого вивчення й оптимізації структури. Наведені матеріали досліджень лягли в основу трьох дисертацій, 50 публікацій, п'яти патентів та чисельних доповідей на вітчизняних і закордонних наукових форумах.

I. V. Alexeeva, A. D. Shved

Synthesis and study of biological activity of nitrogen-containing heterocyclic compounds – regulators of nucleic acid biosynthesis enzymes

Institute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine
150, Akademika Zabolotnogo Str., Kyiv, Ukraine, 03680

Summary

Results of investigations on the development of new regulators of functional activity of nucleic acid biosynthesis enzymes based on polycyclic nitrogen-containing heterosystems are summarized. Computer design and molecular docking in the catalytic site of target enzyme (T7 pol) allowed to perform the directed optimization of basic structures. Several series of compounds were obtained and efficient inhibitors of herpes family (simple herpes virus type 2, Epstein-Barr virus), influenza A and hepatitis C viruses were identified, as well as compounds with potent antitumor, antibacterial and antifungal activity. It was established that the use of model test systems based on enzymes participating in nucleic acids synthesis is a promising approach to the primary screening of potential inhibitors *in vitro*.

Keywords: 6-azacytidine, nucleoside analogues, condensed triazines, triazinyl-6-propanecarboxylic acid, phenazine-1-carboxylic acid, acridone-4-carboxylic acid, benzimidazothiazolones, *in vitro* test systems.

И. В. Алексеева, А. Д. Швед

Синтез и изучение биологической активности азотсодержащих гетероциклических соединений – регуляторов ферментов биосинтеза нуклеиновых кислот

Резюме

Обобщены результаты исследований по созданию новых регуляторов функциональной активности ферментов биосинтеза нук-

леиновых кислот на основе полициклических азотосодержащих гетеросистем. Компьютерный дизайн и молекулярный докинг в каталитический сайт фермента-мишени (Т7пол) позволили провести направленную оптимизацию базовых структур. Получено несколько серий соединений, среди которых выявлены эффективные ингибиторы вирусов семейства герпеса (ВПГ-2, вирус Эпштейна-Барр), гриппа А и гепатита С, а также препараты с мощным противоопухолевым, антибактериальным и антифунгальным действием. Определена перспективность применения модельных тест-систем на основе ферментов, обслуживающих синтез нуклеиновых кислот, для первичного скрининга потенциальных ингибиторов *in vitro*.

Ключевые слова: 6-азацитидин, аналоги нуклеозидов, конденсированные триазины, триазинил-6-пропанкарбоновая кислота, феназин-1-карбоновая кислота, акридон-4-карбоновая кислота, бензимидазотиазолы, тест-системы *in vitro*.

REFERENCES

- Alexeeva I., Dyachenko N., Nosach L., Zhovnovataya V., Rybalko S., Lozitskaya R. et al. 6-Azacytidine – compound with wide spectrum of antiviral activity // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*.–2001.–**20**, N 4–7.–P. 1147–1152.
- Zarubaev V. V., Slita A. V., Sukhinin V. P., Nosach L. N., Dyachenko N. S., Povnitsa O. Y. et al. Effect of 6-azacytidine on the course of experimental adenoviral infection in newborn Syrian hamsters // *J. Chemother.*–2007.–**19**, N 1.–P. 44–51.
- Zarubaev V. V., Garshinina A. V., Kalinina N. A., Shtro A. A., Belyaevskaya S. V., Slita A. V. et al. Activity of ingavirin (6-[2-(1H-imidazol-4-yl)ethylamino]-5-oxo-hexanoic acid) against human respiratory viruses *in vivo* experiments // *Pharmaceuticals*.–2011.–**4**, N 12.–P. 1518–1534.
- Dyachenko N., Alexeeva I., Nosach L., Shalamay A., Rybalko S., Palchikovskaya L. et al. The spectrum of antiviral activity of 6-azacytidine, which have the prospect for drug development // *Int. Conf. «New technologies of obtaining and application of biologically active substances» (Alushta, Crimea, Ukraine; May, 20–25 2002): Abstracts book.*–Alushta, 2002.–P. 145–146.
- Dyachenko N. S., Rybalko S. L., Nosach L. N., Alexeeva I. V., Shalamay A. S. Antiadenoviral and anti-herpes activity of 6-azacytidine // *12th Int. Conf. on Antiviral Research (ICAR-99) (Jerusalem, Israel, March 21–25 1999): Abstracts book.*–Jerusalem, 1999.–P. 87.
- Nosach L. N., Dyachenko N. S., Shalamay A. S., Alekseeva I. V., Kushko L. Ya., Ozvinchuk I. I. et al. Antiadenovirus and immunostimulating action of 6-azacytidine // *Biopolym. Cell.*–1996.–**12**, N 1.–P. 75–85.
- Alexeeva I. V., Palchikovskaya L. I., Nosach L. N., Usenko L. S., Zhovnovataya V. L., Dyachenko N. S. The glycosilic analogues of 6-azacytidine: synthesis and antiviral activity // *Biopolym. Cell.*–2004.–**20**, N 5.–P. 435–439.
- Alexeeva I., Palchikovskaya L., Shalamay A., Nosach L., Zhovnovataya V., Povnitsa O. et al. N4-amino-acid derivatives of 6-azacytidine: structure-activity relationship // *Acta Biochim. Pol.*–2000.–**47**, N 1.–P. 95–101.
- Kostina V. G., Alexeeva I. V., Palchikovskaya L. I. Synthesis of novel 2',3'-dideoxy-6-azacytidine derivatives – potential retroviral reproduction inhibitors // *Biopolym. Cell.*–2001.–**17**, N 6.–P. 560–564.
- Dyachenko N. S., Nosach L. N., Povnitsa O. Y., Kuz'min V. E., Artemenko A. G., Lozitskaya R. N. et al. Structure-antiadenoviral activity of nitrogen containing macroheterocycles and their analogues // *Mikrobiol. Z.*–2006.–**68**, N 5.–P. 69–80.
- Zagorodnaya S. D., Nesterova N. V., Golovan' A. V., Alexeeva I. V., Palchikovskaya L. I., Baranova G. V. AntiEBV activity of 6-azacytidine and its derivatives // *Mikrobiol. Z.*–2011.–**73**, N 6.–P. 41–49.
- Palchikovskaya L. G., Garmanchouk L. V., Alexeeva I. V., Usenko L. S., Shestakova T. S., Solyanik G. I. et al. The N1-glycosilic analogues of 6-aza-cytidine. Cytotoxic effect and influence on transcription *in vitro* // *Biopolym. Cell.*–2005.–**21**, N 5.–P. 433–439.
- Platonov M. O., Sudakov O. O., Palchikovskaya L. G., Alexeeva I. V., Boyko Yu. V., Hovorun D. M. Nonempirical quantum-chemical conformational analysis of 6-azacytidine, a modified nucleoside with a wide spectrum of biological activities // *Dopovidi NAN Ukrainy.*–2004.–N 3.–P. 163–169.
- Palchikovskaya L. H., Platonov M. O., Alexeeva I. V., Shved A. D. Composite bioregulators on the base of phenazine-1-carboxylic acid and 6-azauracil derivatives. Synthesis and structural characteristics // *Biopolym. Cell.*–2003.–**19**, N 3.–P. 281–286.
- Alexeeva I. V., Palchikovskaya L. G., Kostina V. G., Platonov M. O., Pavlenko L. V., Lysenko N. A. et al. Search for novel antifungal compounds among arylamides of 1,2,4-triazinyl-6-propanecarboxylic acid // *Biopolym. Cell.*–2007.–**23**, N 5.–P. 441–448.
- Kostina V. G., Alexeeva I. V., Lysenko N. A., Grigorjeva S. M., Egorov D. P., Rybalko S. L. et al. Novel derivatives of 3-[3,5-dioxo-1,2,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazinyl-6]-propionic acid: synthesis and antifungal effect // *Ukr. Bioorg. Acta.*–2012.–**10**, N 1.–P. 3–8.
- De Logu A., Palchikovskaya L. H., Kostina V. H., Sanna A., Meleddu R., Chisu L. et al. Novel N-aryl- and N-heteryl phenazine-1-carboxamides as potential agents for the treatment of infections sustained by drug-resistant and multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *Int. J. Antimicrob. Agents.*–2009.–**33**, N 3.–P. 223–229.
- Palchikovskaya L. H., Alexeeva I. V., Kostina V. H., Platonov M. O., Negrutskaya V. V., Deriabin O. M. et al. New amides of phenazine-1-carboxylic acid: antimicrobial activity and structure-activity relationship // *Ukr. Biokhim. Zh.*–2008.–**80**, N 3.–P. 140–147.
- Stankiewicz-Drogon A., Palchikovskaya L. G., Kostina V. G., Alexeeva I. V., Shved A. D., Boguszewska-Chachulska A. M. New acridone-4-carboxylic acid derivatives as potential inhibitors of Hepatitis C virus infection // *Bioorg. Med. Chem.*–2008.–**16**, N 19.–P. 8846–8852.
- Alexeeva I. V., Palchikovskaya L. G., Usenko L. S., Kostina V. G. Tricyclic 1,2,4-triazine bearing heterosystem: directed synthesis of new bioactive compounds // *Biopolym. Cell.*–2008.–**24**, N 5.–P. 406–411.
- Palchikovskaya L. G., Alexeeva I. V., Platonov M. O., Kostenko O. M., Usenko L. S., Negrutskaya V. V. et al. New 1,2,4-triazine bearing compounds: molecular modeling, synthesis and biotesting // *Biopolym. Cell.*–2009.–**25**, N 6.–P. 491–499.
- Golovan A. V., Nesterova N. V., Zagorodnaya S. D., Alexeeva I. V., Palchikovskaya L. I., Usenko L. S. et al. Inhibitors of Epstein-Barr virus reproduction – ribonucleosides of 3-substituted 1,2,4-triazino-[5,6-b]-[1,4]benzothiazines // *Mikrobiol. Z.*–2010.–**72**, N 2.–P. 36–42.
- Palchikovskaya L. G., Rybalko S. L., Rymar S. Yu., Starosyla D. B., Alexeeva I. V., Shved A. D. Use of the model DNA-containing enzyme systems to search for inhibitors of nucleic acid synthesis in viruses and bacteria // *Laboratory Diagnostics.*–2010.–N 3 (53).–P. 31–37.
- Palchikovskaya L. G., Alexeeva I. V., Negrutskaya V. V., Kostyuk Yu. K., Indychenko T. M., Kostenko O. M. et al. Inhibition of *in vitro* transcription by 2-arylidene derivatives of thiazolo[3,2- α]benzimidazol-3(2H)-one // *Biopolym. Cell.*–2010.–**26**, N 6.–P. 508–511.

Received 2.04.13