

ISSN 1561-8323 (Print)

ISSN 2524-2431 (Online)

УДК 616.153.947.1

<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-5-384-391>

Поступило в редакцию 29.01.2025

Received 29.01.2025

Е. А. Дикусар¹, Е. А. Акишина¹, И. А. Колесник¹, Е. Н. Маргун¹, К. А. Алексеева²,
Н. А. Логвиненко², Н. И. Бормотов³, О. А. Серова³, Л. Н. Шишкина³, О. И. Яровая⁴,
академик В. И. Поткин¹

¹Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Республика Беларусь

²Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

³Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы
по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека,
Кольцово, Российская Федерация

⁴Новосибирский институт органической химии имени Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения
Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация

ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ЭПОКСИИЗОИНДОЛОВ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ РАСЧЕТОВ

Аннотация. Изучена противовирусная активность 12 азот- и кислородсодержащих гетероциклических соединений в отношении вируса осповакцины в культуре клеток Vero и проведено сопоставление полученных данных с результатами квантово-химических расчетов *ab initio* методом DFT. Установлено, что показатель индекса селективности зависит от токсичности исследуемых соединений. В частности, соединения, содержащие 2,3-дихлорбензильную группу, оказались более токсичными и неперспективными в качестве противовирусных соединений, кроме того, биологическое тестирование показало, что (*E*)-азометины, содержащие фрагмент 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразола, противовирусную активность не проявляли. Наиболее перспективными в отношении вируса осповакцины оказались соединения – производные ванилина и ванилала. Метод предварительного квантово-химического моделирования может позволить еще на стадии планирования работ по синтезу и биотестированию новых химических соединений произвести выявление неперспективных малоактивных структур.

Ключевые слова: противовирусная активность, азотистые гетероциклы, квантово-химические расчеты, теория функционала плотности, граничные молекулярные орбитали, метод Фукуи, индекс селективности

Для цитирования. Противовирусная активность производных эпоксиизоиндолов по результатам квантово-химических расчетов / Е. А. Дикусар, Е. А. Акишина, И. А. Колесник [и др.] // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2025. – Т. 69, № 5. – С. 384–391. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-5-384-391>

Evgenij A. Dikusar¹, Ekaterina A. Akishina¹, Irina A. Kolesnik¹, Ekaterina N. Margun¹,
Kseniia A. Alekseeva², Nikita A. Logvinenko², Nikolai I. Bormotov³, Olga A. Serova³,
Larisa N. Shishkina³, Olga I. Yarovaya⁴, Academician Vladimir I. Potkin¹

¹Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

³State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector" of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Koltsovo, Russian Federation

⁴N. N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

ANTIVIRAL ACTIVITY OF EPOXYISOINDOLE DERIVATIVES ON THE RESULTS OF QUANTUM CHEMICAL CALCULATIONS

Abstract. The antiviral activity of 12 nitrogen- and oxygen-containing heterocyclic compounds was studied by screening against the vaccinia virus in Vero cell culture and the data obtained were compared with the results of *ab initio* quantum chemical calculations using the DFT (density functional theory) method. The index of selectivity was found to be contingent upon the toxicity of the compounds under study. Compounds containing a 2,3-dichlorobenzyl group were found to be more toxic and unpromising as antiviral compounds. In addition, biological testing showed that (*E*)-azomethines containing a fragment of 1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrazole showed no antiviral activity. Compounds derived from vanillin and vanillal have proved to be the most promising in relation to the smallpox vaccine virus. The method of preliminary quantum chemical modeling can make it possible to identify unpromising, low-activity structures even at the planning stage of work on the synthesis and bioscreening of new chemical compounds.

Keywords: antiviral activity, nitrogen heterocycles, quantum chemical calculations, density functional theory, frontier molecular orbitals, Fukui method, selectivity index

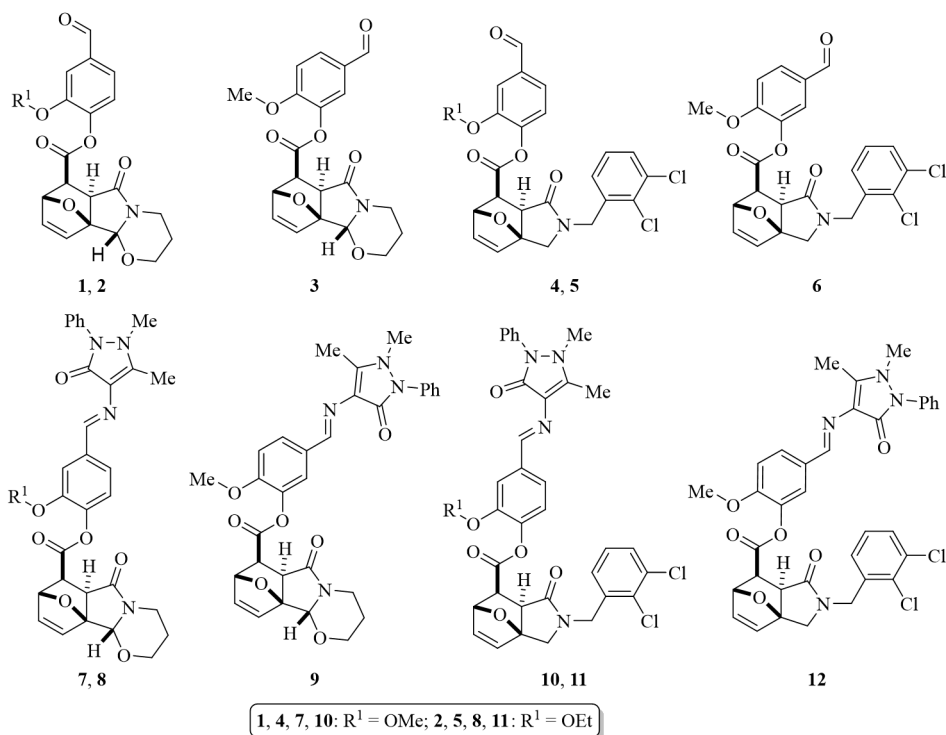
For citations. Dikusar E. A., Akishina E. A., Kolesnik I. A., Margun E. N., Alekseeva K. A., Logvinenko N. A., Bormotov N. I., Serova O. A., Shishkina L. N., Yarovaya O. I., Potkin V. I. Antiviral activity of epoxyisoindole derivatives on the results of quantum chemical calculations. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2025, vol. 69, no. 5, pp. 384–391. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-5-384-391>

Введение. Соединения, содержащие фармакофорный изоиндольный фрагмент, проявляют широкий спектр биологической активности: антимикробную, цитотоксическую, ингибирующую активность ферментов и анальгетическую [1].

Материалы и методы исследования. В настоящей работе приводятся данные по изучению противовирусной активности 12 азотсодержащих гетероциклических соединений [1] в результате скрининга против вируса осповакцины [2] в культуре клеток Vero и сопоставлению полученных данных с результатами квантово-химических расчетов *ab initio* методом DFT (Density Functional Theory – теория функционала плотности [3; 4]).

Противовирусную активность исследовали у серии азотистых гетероциклических соединений: альдегидов (1–6) – 2-метокси-4-формилфенил-6-оксо-3,4,6,6а,7,8-гексагидро-2*H*,10*bH*-8,10*a*-эпоксид[1,3]оксазино[2,3-*a*]изоиндол-7-карбоксилат (1), 4-формил-2-этоксифенил-6-оксо-3,4,6,6а,7,8-гексагидро-2*H*,10*bH*-8,10*a*-эпоксид[1,3]оксазино[2,3-*a*]изоиндол-7-карбоксилат (2), 2-метокси-5-формилфенил-6-оксо-3,4,6,6а,7,8-гексагидро-2*H*,10*bH*-8,10*a*-эпоксид[1,3]оксазино[2,3-*a*]изоиндол-7-карбоксилат (3), 2-метокси-4-формилфенил-2-(2,3-дихлорбензил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоксилат (4), 4-формил-2-этоксифенил-2-(2,3-дихлорбензил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоксилат (5), 2-метокси-5-формилфенил-2-(2,3-дихлорбензил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоксилат (6); азометинов (7–12) – 4-((*E*))-((1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)имино)метил)-2-метоксифенил-6-оксо-3,4,6,6а,7,8-гексагидро-2*H*,10*bH*-8,10*a*-эпоксид[1,3]оксазино[2,3-*a*]изоиндол-7-карбоксилат (7), 4-((*E*))-((1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)имино)метил)-2-этоксифенил-6-оксо-3,4,6,6а,7,8-гексагидро-2*H*,10*bH*-8,10*a*-эпоксид[1,3]оксазино[2,3-*a*]изоиндол-7-карбоксилат (8), 5-((*E*))-((1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)имино)метил)-2-метоксифенил-6-оксо-3,4,6,6а,7,8-гексагидро-2*H*,10*bH*-8,10*a*-эпоксид[1,3]оксазино[2,3-*a*]изоиндол-7-карбоксилат (9), 4-((*E*))-((1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)имино)метил)-2-метоксифенил-2-(2,3-дихлорбензил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоксилат (10), 4-((*E*))-((1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)имино)метил)-2-этоксифенил-2-(2,3-дихлорбензил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоксилат (11), 5-((*E*))-((1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)имино)метил)-2-метоксифенил-2-(2,3-дихлорбензил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксизоиндол-7-карбоксилат (12) (рисунок, табл. 1) [5].

Цитотоксичность и противовирусную активность синтезированных амидов против вируса вакцины оценивали с помощью колориметрического анализа в культуре клеток Vero по разработанной ранее методике [6]. В работе использовали вирус осповакцины (штамм Копенгаген), полученный из Государственной коллекции возбудителей вирусных инфекций и риккетсиозов ГНЦ ВБ «Вектор» (Кольцово, Новосибирская область, Россия). Вирус нарабатывали в клетках Vero в среде DMEM. Концентрацию вируса в супернатанте культуры клеток определяли методом бляшкового титрования, рассчитывали и выражали в десятичных логарифмах бляшкообразующих единиц в миллилитре ($\log_{10}$ БОЕ в мл). Титр образцов вируса, использованных в эксперименте, составлял от 5,6 до 6,1 $\log_{10}$ БОЕ/мл. Образцы вируса хранились при температуре –70 °С. В качестве препарата сравнения использовали коммерчески доступный препарат цидофовир (Cidofovir, Vistide) производства Gilead Sciences Inc. Для оценки противовирусной активности в лунки 96-луночных планшетов с монослоем клеток, содержащих 100 мкл среды DMEM с 2 % фетальной сыворотки, сначала добавляли по 50 мкл разведения образцов, а затем – по 50 мкл разведения вируса в дозе 1000 БОЕ на лунку. Цитотоксичность соединений определяли путем измерения разрушения клеток под их воздействием в лунках, не содержащих вируса. Монослои клеток в лунках планшета использовались в качестве контроля: в один набор лунок добавляли



Структурные формулы исследованных соединений 1–12

Structural formulas of studied compounds 1–12

Т а б л и ц а 1. Данные биологической активности азотистых гетероциклических соединений 1–12

Table 1. Data on the biological activity of nitrogen heterocyclic compounds 1–12

Соединение Compound	CC ₅₀ , μM	IC ₅₀ , μM	SI (CC ₅₀ / IC ₅₀)	I
1	>260	11,2 ± 1,3	>23	1,92
2	>250	12,3 ± 1,9	>20	1,76
3	>260	15,3 ± 1,5	>17	1,51
4	64,7 ± 5,2	Не активно	–	1,19
5	154,5 ± 16,9	7,3 ± 1,2	21	1,26
6	147,7 ± 11,5	10,2 ± 1,4	14	1,12
7	>175	Не активно	–	2,51
8	>173	Не активно	–	1,79
9	>175	Не активно	–	0,92
10	114,4 ± 10,1	Не активно	–	1,74
11	101,5 ± 9,3	Не активно	–	3,75
12	>148	Не активно	–	2,16
Цидофовир	201,3 ± 50,1	7,6 ± 3,1	26	–

П р и м е ч а н и е. CC₅₀ – токсичность, IC₅₀ – активность, SI – индекс селективности, I – индекс.

N o t e. CC₅₀ – toxicity, IC₅₀ – activity, SI – selectivity index, I – index.

вирус (контроль вируса), а в другой не добавляли ни вирус, ни соединения (контроль клеток). После инкубации монослоев клеток, зараженных ортопоксвирусом, в течение 4 дней и обработки их тестируемыми соединениями, в культуральную среду на 1,5 ч добавляли прижизненный краситель «нейтральный красный». Затем монослой дважды промывали физиологическим раствором, добавляли буфер для лизиса клеток и через 30 мин измеряли оптическую плотность (ОП), которая является показателем количества клеток в монослое, не разрушенных под влиянием вируса

или препаратов, на планшетном ридере Emax (Molecular Devices, San Jose, CA, США) при 490 нм. По значениям ОП рассчитывали 50 %-ную цитотоксическую концентрацию (CC_{50} , мкг/мл) и 50 %-ную ингибирующую концентрацию (IC_{50} , мкг/мл) с помощью компьютерной программы SoftMax Pro-4.0. Далее указанные значения пересчитывали в мкМ. На основании этих показателей рассчитывали индекс селективности (SI) препарата: $SI = CC_{50} / IC_{50}$.

Целью данной работы является поиск корреляционных зависимостей между экспериментально полученными данными по противовирусной активности серии азотистых гетероциклических соединений **1–12**, синтез и физико-химические свойства которых описаны в [1] и некоторыми молекулярными параметрами (дескрипторами) этих соединений, вычисленных с помощью квантово-химических методов (табл. 1 и 2). Использование такого рода корреляционных зависимостей позволяет еще на этапе квантово-химического моделирования произвести анализ и выбрать наименее перспективные соединения, что может привести к существенной экономии лабораторных материалов, культуральных сред и сократить трудозатраты медико-биологического персонала.

Т а б л и ц а 2. Данные квантово-химических расчетов соединений **1–12**Table 2. Data from quantum chemical calculations of compounds **1–12**

Соединение Compound	E_f а. е.	$E_{ВЗМО}$, eV	$E_{НВМО}$, eV	ΔF , eV	D , Db	I	M	N	Линкер
1	–1338,19733	–9,0394	2,9579	11,9973	6,24	1,92	385,37	47	ванилин
2	–1377,01218	–8,9001	2,9726	11,8727	6,75	1,76	399,40	50	ванилаль
3	–1338,22556	–8,9093	3,1669	12,0762	8,01	1,51	385,37	47	изованилин
4	–2328,95820	–8,9265	2,9644	11,8909	9,98	1,19	488,32	52	ванилин
5	–2367,72769	–8,9953	2,9759	11,9712	9,52	1,26	502,34	55	ванилаль
6	–2328,95953	–8,1991	3,1666	11,3657	10,17	1,12	488,32	52	изованилин
7	–1920,69535	–7,5382	3,0901	10,6283	4,24	2,51	570,60	72	ванилин
8	–1959,48498	–7,4960	3,1087	10,6047	5,93	1,79	584,63	75	ванилаль
9	–1920,72140	–7,6693	3,0948	10,7641	11,72	0,92	570,60	72	изованилин
10	–2911,45278	–7,5444	3,1125	10,6569	6,13	1,74	673,55	77	ванилин
11	–2950,24406	–7,7270	3,0327	10,7597	2,87	3,75	687,57	80	ванилаль
12	–2911,45104	–7,6571	3,1331	10,7902	5,00	2,16	673,55	77	изованилин

П р и м е ч а н и я: E_f – полные энергии системы (атомные единицы Хартри), $E_{ВЗМО}$ – энергии высших занятых молекулярных орбиталей (eV), $E_{НВМО}$ – энергии низших вакантных молекулярных орбиталей (eV), ΔF – разности энергий ВЗМО и НВМО (eV), D – дипольные моменты (Db), I – индекс, M – молекулярная масса (дальтон), N – общее число атомов, линкер – фрагмент молекулы природного происхождения (ванилин) и синтетического (ванилаль, изованилин).

N o t e s: E_f – total energies of the system (Hartree atomic units), $E_{ВЗМО}$ – energies of the highest occupied molecular orbitals (eV), $E_{НВМО}$ – energies of the lowest unoccupied molecular orbitals (eV), ΔF – energy differences between HOMO and LUMO (ΔF , eV), D – dipole moments (Db), I – index, M – molecular weight (dalton), N – total number of atoms, linker – a fragment of a molecule of natural origin (vanillin) and synthetic (vanillal, isovanillin).

Квантово-химические расчеты соединений **1–12** были проведены методом DFT с применением уровня теории B3LYP1/MIDI, программного пакета GAMESS [3] и базового набора MIDI [4].

Для выявления зависимости противовирусной активности изучаемых азотистых гетероциклов **1–12** от их атомарного строения и электронной структуры был проведен анализ энергетического положения и локализации таких дескрипторов биологической активности, как граничные орбитали (ГО), каковыми являются энергия верхней занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) и энергия нижней вакантной молекулярной орбитали (НВМО) (табл. 2).

Путем анализа разности энергий ВЗМО и НВМО с использованием метода, разработанного К. Фукуи [7], были вычислены значения (ΔF , eV) (табл. 2):

$$\Delta F = |E_{ВЗМО} - E_{НВМО}|.$$

Величина (ΔF) показывает, что чем меньше ее значение, тем меньше энергии необходимо для перехода одного электрона с ВЗМО на НВМО, а следовательно, и перехода молекулы в воз-

бужденное состояние [8]. Эта величина в ряде случаев хорошо коррелирует с экспериментально установленной способностью соединений проявлять биологическую активность [5].

Для соединений, имеющих сходное строение (гомологов и изомеров), квантово-химические методы анализа биологической активности дают хорошие результаты [9; 10], тогда как для соединений, сильно различающихся по своим типам и характеру функциональных групп, этот метод оценки оказался неприемлемым [11].

Для иллюстрации корреляционной зависимости между экспериментально полученными данными по противовирусной активности азотистых гетероциклических соединений (**1–12**) (табл. 1) и некоторыми расчетными параметрами молекул был использован индекс (I), вычисленный по формуле (табл. 2)

$$I = \Delta F / D.$$

Ключевой характеристикой противовирусных свойств исследуемых соединений является индекс селективности (SI), определяющий как отношение концентрации вещества, которая вызывает гибель 50 % здоровых клеток (CC_{50}), к концентрации, которая необходима для достижения 50 %-ного уровня сохранения жизнеспособных клеток в монослое, инфицированном вирусом, в присутствии данного вещества (IC_{50}). Это соотношение отражает эффективность и безопасность исследуемого соединения. Чтобы быть перспективным кандидатом на роль противовирусного препарата, вещество должно иметь более высокие значения CC_{50} и более низкие значения IC_{50} . Отношение этих двух показателей характеризует, насколько данное вещество избирательно проявляет противовирусную активность по сравнению с его токсичностью для клеток. Чем выше этот показатель, тем перспективнее соединение [12].

Принято считать, что соединения, индекс селективности которых превышает значение 8, проявляют противовирусную активность. Проведенные биологические исследования, приведенные в табл. 1, показали, что практически все исследуемые соединения не обладают высокой цитотоксичностью – наибольшие цитотоксические свойства у вещества **4**, CC_{50} составляет 64,7 мкМ. Противовирусная активность соединений **1**, **2**, **3**, **5** и **6** сравнима, среди этих веществ наибольшая активность у агента **5**. В результате проведенных исследований показано, что вещества **1**, **2**, **3**, **5** и **6** обладают выраженной активностью в отношении вируса осповакцины – типичного представителя вируса из семейства Orthopoxvirus. Использование вируса осповакцины в качестве тестовой системы для поиска веществ, обладающих антиортопоксвирусной активностью, является общепризнанной моделью [7].

Чем меньшее значение у соединения имеет индекс (I), тем более активным является исследуемое соединение. Значение индекса (I) лежит в пределах 1,26–1,92 для соединений, проявивших высокую (соединение **1**) или умеренную (**2**, **3**, **5**) противовирусную активность. Индекс (I) выше 2,0 наблюдался у соединений (**7**, **11**, **12**), что составляет 25 % данной выборки. Их можно было бы исключить из кандидатов на исследование противовирусной активности как предположительно неактивные, однако это предположение необходимо было подтвердить экспериментально.

Увеличение значений молекулярных масс (M) у исследованных соединений выше 500 дальтон у соединений **7–12** (табл. 2) приводит к полной потере активности, что может соответствовать правилу Липинского [13]. Какой-либо корреляции числа атомов в молекуле (N) и проявляемой активности не выявлено. При сравнении полных энергий систем (E_f) у пар изомерных соединений – производных ванилина и изованилина (**1**, **3**; **4**, **6**; **7**, **9**) наблюдается большая устойчивость у *m*-изомеров (производных изованилина); у (**10**, **12**) – более устойчивым оказался *n*-изомер [(*E*)-азометин на основе ванилина **12**].

Наиболее высокая противовирусная активность была выявлена у соединений **5** и **1** – производного ванилина (табл. 1, параметр SI). У родственных соединений – производных ваниляля **2** и изованилина **3**, наблюдалось ее некоторое относительное снижение. Полностью аналогичная тенденция отмечалась при изучении эффекта синергизма по инсектицидной активности [14].

Заключение. Показатель индекса селективности препарата (параметр SI) зависит от токсичности исследуемых соединений, в частности, соединения, содержащие 2,3-дихлорбензильную группу (**4–6**, **10**, **11**), оказались несколько более токсичными и неперспективными в качестве

противовирусных соединений. Кроме того, биологическое тестирование показало, что (*E*)-азо-метины, содержащие фрагмент 1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразола (7–12), противовирусную активность не проявляли. Наиболее перспективными в отношении вируса осповакцины оказались соединения 5 и 1.

Метод предварительного квантово-химического моделирования может позволить еще на стадии планирования работ по синтезу и биотестированию новых химических соединений про- извести выявление неперспективных малоактивных структур.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-43-10024) и Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (проект № X23РНФ-051). Биологические исследования проведены в рамках Государственного задания ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (№ ГЗ-40/21) и Государственного задания НИОХ СО РАН (№ 075-00365-25-00).

Acknowledgments. This work was supported by the Russian Science Foundation (project no. 23-43-10024) and the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (project no. X23РНФ-051). Biological studies were conducted within the framework of the State Assignment of the Federal Budgetary Institution of Science State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector” of Rospotrebnadzor (no. ГЗ-40/21) and the State Assignment of the Research Institute of Organic Chemistry SB RAS (no. 075-00365-25-00).

Список использованных источников

1. Синтез формилфенил 1-оксо-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбоксилатов и их (*E*)-1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-илиминотетильных производных / Е. А. Дикусар [и др.] // Журнал общей химии. – 2024. – Т. 94, № 7. – С. 786–804. <https://doi.org/10.31857/S0044460X24070016>
2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р. У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М., 2005. – 832 с.
3. General atomic and molecular electronic-structure system / M. W. Schmidt, K. K. Baldridge, J. A. Boatz [et al.] // Journal of Computational Chemistry. – 1993. – Vol. 14, N 11. – P. 1347–1363. <https://doi.org/10.1002/jcc.540141112>
4. Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations / ed. by S. Huzinaga. – Amsterdam, 1984. – Vol. 16. – 426 p.
5. Putz, M. V. DFT chemical reactivity driven by biological activity: applications for the toxicological fate of chlorinated PAHs / M. V. Putz, A. M. Putz // Applications of density functional theory to biological and bioinorganic chemistry. – Berlin, 2013. – P. 181–231. https://doi.org/10.1007/978-3-642-32750-6_6
6. Синтез и противовирусная активность 1-арил-3-{3,5-диоксо-4-азатетрацикло-[5.3.2.0^{2,6}.0^{8,10}]додец-11-ен-4-ил} мочевины / Б. А. Селиванов, А. Я. Тихонов, Е. Ф. Беланов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2017. – Т. 51, № 6. – С. 13–17. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-6-13-17>
7. Smallpox (Variola Virus) Infection: Developing Drugs for Treatment or Prevention: Guidance for Industry / U. S. Department of Health and Human Services. – 2019. – November. – P. 13. URL: <https://www.fda.gov/media/132623/download> (date of access: 29 January 2025).
8. Дьюар, М. Теория возмущений молекулярных орбиталей / М. Дьюар. – М., 1977. – 696 с.
9. Изучение противовоспалительной активности серии азотистых гетероциклических соединений и сравнение полученных данных с результатами квантово-химических расчетов / Е. А. Дикусар, Е. А. Акишина, С. Г. Стёпин [и др.] // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2024. – Т. 68, № 6. – С. 454–459. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-6-454-459>
10. Анализ зависимости биологической активности от некоторых расчетных физических параметров молекул бензоциклопентахинолинов и бензакридинов / В. С. Волобуев, Е. А. Дикусар, Е. А. Акишина, С. С. Шиканов // Веснік Магілёўскага дзяржаўнага ўніверсітэта імя А. А. Куляшова. Серыя В. Прыродазнаўчыя навукі: матэматыка, фізіка, біялогія. – 2024. – № 2 (64). – С. 74–83.
11. Анальгетическая активность серии азотистых гетероциклических соединений: эксперимент и сравнение полученных данных с результатами квантово-химических расчетов *ab initio* методом DFT / Е. А. Дикусар, Е. А. Акишина, И. А. Колесник [и др.] // Вестник фармации. – 2024. – № 2 (104). – С. 67–74.
12. Яровая, О. И. Моно- и сесквитерпены в качестве стартовой платформы для создания противовирусных средств / О. И. Яровая, Н. Ф. Салахутдинов // Успехи химии. – 2021. – Т. 90, № 4. – С. 488–510.
13. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney // Advanced Drug Delivery Reviews. – 1997. – Vol. 23, N 1–3. – P. 3–25. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(96)00423-1)
14. New data on vanillin-based isothiazolic insecticide synergists / A. V. Kletskov, V. I. Potkin, E. A. Dikusar, R. M. Zolotar // Natural Product Communications. – 2017. – Vol. 12, N 1. – P. 105–106. <https://doi.org/10.1177/1934578x1701200130>

References

1. Dikusar E. A., Akishina E. A., Zhukovskaya N. A., Kolesnik I. A., Margun E. N., Kovalskaya S. S., Alekseeva K. A., Logvinenko N. A., Menshikova D. I., Grigorev M. S., Potkin V. I. Synthesis of formylphenyl 1-oxo-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-3a,6-epoxyisindole-7-carboxylates and their (*E*)-1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrazole-4-yliminometh-

thyl derivatives. *Zhurnal obshchei khimii* = *Journal of General Chemistry*, 2024, vol. 94, no. 7, pp. 786–804 (in Russian). <https://doi.org/10.31857/S0044460X24070016>

2. Habriev R. U., ed. *Guidelines for Experimental (Preclinical) Studies of New Pharmacological Substances*. Moscow, 2005. 832 p. (in Russian).

3. Shmidt M. W., Baldridge K. K., Boatz J. A., Elbert S. T., Gordon M. S., Jensen J. H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K. A., Su S., Windus T. L., Dupuis M., Montgomery J. A. General atomic and molecular electronic structure system. *Journal of Computational Chemistry*, 1993, vol. 14, no. 11, pp. 1347–1363. <https://doi.org/10.1002/jcc.540141112>

4. Huzinaga S., ed. *Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations*. Amsterdam, 1984, vol. 16. 426 p.

5. Putz M. V., Putz A. M. DFT chemical reactivity driven by biological activity: applications for the toxicological fate of chlorinated PAHs. *Applications of Density Functional Theory to Biological and Bioinorganic Chemistry*, Berlin, 2013, pp. 181–231. https://doi.org/10.1007/978-3-642-32750-6_6

6. Selivanov B. A., Tikhonov A. Ya., Belanov E. F., Bormotov N. I., Kabanov A. S., Mazurkov O. Yu., Serova O. A., Shishkina L. N., Agafonov A. P., Sergeev A. N. Synthesis and antiviral activity of 1-aryl-3-{3,5-dioxo-4-azatetracyclo[5.3.2.0^{2,6}.0^{8,10}]-dodec-11-en-4-yl}ureas. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal* = *Chemical-Pharmaceutical Journal*, 2017, vol. 52, no. 6, pp. 13–17 (in Russian). <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-6-13-17>

7. U. S. Department of Health and Human Services. *Smallpox (Variola Virus) Infection: Developing Drugs for Treatment or Prevention: Guidance for Industry*. 2019, November, pp. 13. Available at: <https://www.fda.gov/media/132623/download> (accessed 29 January 2025).

8. Ājuar M. *Molecular Orbital Perturbation Theory*. Moscow, 1977. 696 p. (in Russian).

9. Dikuser E. A., Akishina E. A., Stepin S. G., Mukusheva G. K., Zhasymbekova A. R., Toigambekova N. N., Seidakhmetova R. B., Potkin V. I. Studying the anti-inflammatory activity of a series of nitrogenous heterocyclic compounds and comparison of the obtained data with the results of quantum chemical calculations. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi* = *Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2024, vol. 68, no. 6, pp. 454–459 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2024-68-6-454-459>

10. Volobuev V. S., Dikuser E. A., Akishina E. A., Shikanov S. S. Analysis of the dependence of biological activity on some calculated physical parameters of benzocyclopentaquinoline and benzacridine molecules. *Vestnik Mogilevskogo gosudarstvennogo universiteta imya A. A. Kulyashova. Seriya V. Prirodopoznaŭchyya navuki: matematyka, fizika, biyologiya* [Bulletin of the Mogilev State University named after A. A. Kuleshov. Series V. Natural Sciences: Mathematics, Physics, Biology], 2024, no. 2 (64), pp. 74–83 (in Russian).

11. Dikuser E. A., Akishina E. A., Kolesnik I. A., Margun E. N., Stepin S. G., Mukusheva G. K., Zhasymbekova A. R., Toigambekova N. N., Nurmaganbetova M. S., Seidakhmetova R. B., Fedoseeva M. A., Simakova D. N., Potkin V. I. Analgesic activity of a series of nitrogenous heterocyclic compounds: experiment and comparison of the data obtained with the results of quantum chemical calculations *ab initio* using DFT method. *Vestnik farmatsii* = *Pharmacy Bulletin*, 2024, no. 2 (104), pp. 67–74 (in Russian).

12. Yarovaya O. I., Salakhutdinov N. F. Mono- and sesquiterpenes as a starting platform for the development of antiviral drugs. *Russian Chemical Reviews*, 2021, vol. 90, no. 4, pp. 488–510. <https://doi.org/10.1070/rcr4969>

13. Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2001, vol. 23, no. 1–3, pp. 3–25. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(96)00423-1)

14. Kletskov A. V., Potkin V. I., Dikuser E. A., Zolotar R. M. New data on vanillin-based isothiazolic insecticide synergists. *Natural Product Communications*, 2017, vol. 12, no. 1, pp. 105–106. <https://doi.org/10.1177/1934578x1701200130>

Информация об авторах

Дикусар Евгений Анатольевич – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: dikuser@ifoch.bas-net.by.

Акишина Екатерина Александровна – науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: che.semenovaea@mail.ru.

Колесник Ирина Андреевна – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: irynakolesnik93@gmail.com.

Маргун Екатерина Николаевна – мл. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: margynen0555@gmail.com.

Алексеева Ксения Александровна – аспирант. Российский университет дружбы народов (ул. Миклухо-Маклая, 6, 117198, Москва, Российская Федерация). E-mail: ka_alekseeva@mail.ru.

Information about the authors

Dikuser Evgenij A. – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: dikuser@ifoch.bas-net.by.

Akishina Ekaterina A. – Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: che.semenovaea@mail.ru.

Kolesnik Irina A. – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: irynakolesnik93@gmail.com.

Margun Ekaterina N. – Junior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: margynen0555@gmail.com.

Alekseeva Kseniia A. – Postgraduate Student. Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (6, Miklukho-Maklai Str., 117198, Moscow, Russian Federation). E-mail: ka_alekseeva@mail.ru.

Логвиненко Никита Александрович – студент. Российский университет дружбы народов (ул. Миклухо-Маклая, 6, 117198, Москва, Российская Федерация). E-mail: n.a.log291003@gmail.com.

Бормотов Николай Иванович – вед. науч. сотрудник. ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (п. Кольцово, 630559, Новосибирская область, Российская Федерация). E-mail: bormotov_ni@vector.nsc.ru.

Серова Ольга Алексеевна – науч. сотрудник. ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (п. Кольцово, 630559, Новосибирская область, Российская Федерация). E-mail: serova_oa@vector.nsc.ru.

Шишкина Лариса Николаевна – д-р биол. наук, вед. науч. сотрудник. ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (п. Кольцово, 630559, Новосибирская область, Российская Федерация). E-mail: shish@vector.nsc.ru.

Яровая Ольга Ивановна – д-р хим. наук, вед. науч. сотрудник. Новосибирский институт органической химии СО РАН (пр-т Лаврентьева, 9, 9630090, Новосибирск, Российская Федерация). E-mail: ooo@nioch.nsc.ru.

Поткин Владимир Иванович – академик, д-р хим. наук, профессор, заведующий лабораторией. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: potkin@ifoch.bas-net.by.

Logvinenko Nikita A. – Student. Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (6, Miklukho-Maklai Str., 117198, Moscow, Russian Federation). E-mail: n.a.log291003@gmail.com.

Bormotov Nikolai I. – Leading Researcher. State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector" (Koltsovo, 630559, Novosibirsk Region, Russian Federation). E-mail: bormotov_ni@vector.nsc.ru.

Serova Olga A. – Researcher. State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector" (Koltsovo, 630559, Novosibirsk Region, Russian Federation). E-mail: serova_oa@vector.nsc.ru.

Shishkina Larisa Nikolaevna – D. Sc. (Biology), Leading Researcher. State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector" (Koltsovo, 630559, Novosibirsk Region, Russian Federation). E-mail: shish@vector.nsc.ru

Yarovaya Olga I. – D. Sc. (Chemistry), Leading Researcher. N. N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry SB RAS (9, Lavrentiev Ave., 630090, Novosibirsk, Russian Federation). E-mail: ooo@nioch.nsc.ru.

Potkin Vladimir I. – Academician, D. Sc. (Chemistry), Professor, Head of the Laboratory. Institute of Physical Organic Chemistry of National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: potkin@ifoch.bas-net.by.