

**ДОКИНГ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕНАСЫЩЕННЫХ
АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ И АМИНОФУРАНОВ.**

**К. С. БАРСЕГЯН¹, М. О. МАНУКЯН¹, А. А. АМБАРЦУМЯН²,
А. А. АРУТЮНЯН¹**

¹Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26;

² Научно-производственный центр «Армбиотехнология»
НАН Республики Армения,
Армения, 0056 Ереван, ул. Гюрджяна, 14
E-mail: ask-karine@mail.ru

Получено: 27.12.2024

Проведено докинг-исследование некоторых ненасыщенных аммониевых солей и производных фурана в отношении комплекса RdRp с NSP7 и NSP8 SARS-CoV-2, киназным доменом EGFR человека и 2х-фосфорилированным MAPK14 человека в комплексе с ATF2 и моноаминоксидазой В человека. Согласно полученным результатам, сильным модулятором биомишеней RdRp, EGFR, MAPK и MAO В является N,N,5-триметил-2-фенил-4-(пиперидин-1-илметил)фуран-3-амин.

Библ. ссылок 15, табл. 1.

Ключевые слова: ненасыщенные аммониевые соли, аминокфураны, РНК полимераза, протеинкиназа, рецептор эпидермального фактора роста, моноаминоксидаза, докинг.

Как известно, молекулярный докинг является одним из важнейших этапов структурно-ориентированного дизайна и разработки лекарственных препаратов и часто используется для прогнозирования конформаций связей и свободных энергий связывания, т. е. аффинности и ак-

тивности небольшой молекулы лекарства (лиганда) по отношению к макромолекулярному белку-мишени (рецептора).

Из литературных данных известно, что амины и аммониевые соединения обладают широким спектром биологической активности и являются активными компонентами многих действующих лекарств [1, 2].

Ранее было показано, что аммониевые соли, содержащие наряду с 4-диэтиламино-, пиперидино-, морфолино-, пиразолобут-2-инильной группой гидрофобную алкоксикарбонилметильную группу, обладают выраженной антимикробной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [3, 4, 5]. Как было установлено в результате проведенных исследований, антибактериальной активностью обладают также ненасыщенные аммониевые соли, содержащие наряду с алкоксикарбонилметильной 4-(проп-2-ин-1-илокси)бут-2-енильную группу [6]. Как известно, производные фурана обладают широким спектром биологической активности [7].

Исходя из этого и с целью выявления других биологических свойств синтезированных нами соединений, интересно было исследовать возможность образования стабильных комплексов последних с биомишенями, в значительной степени ответственными за некоторые заболевания.

Общеизвестно, что РНК вирус SARS-Cov2 является возбудителем всемирной пандемии COVID-19 в 2020 г. и поэтому поиск ингибиторов ферментного комплекса воспроизводства этого вируса – РНК зависимо РНК полимеразы является актуальной проблемой [8].

Известно, что митоген активируемые протеинкиназы (МАРК) после активации фосфорилируют определенный спектр субстратов, которые включают ключевые регуляторные ферменты, белки цитоскелета, ядерные рецепторы, регуляторы апоптоза и многие факторы транскрипции [9]. МАРК – рецептор тесно связанный с воспалительными процессами.

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) является одной из четырех тирозинкиназ семейства рецепторов ErbB (или HER), которые также включают ErbB2 (HER2/Neu), ErbB3 (HER3) и ErbB4 (HER4). Сверхэкспрессия или сверхактивация рецепторов ErbB связана с несколькими различными видами рака человека, включая рак молочной железы и рак толстой кишки [10].

Известно, что моноаминоксигеназы внешней митохондриальной мембраны А и В являются I₂ рецепторами антигипертензивных препаратов, и поиск их модуляторов также является актуальной фармакологической проблемой [11].

Проведение докинг-анализа с указанными ферментами позволило бы наметить направления поиска биологической активности изучаемых в данной работе соединений.

С целью предсказания аффинности по отношению к возможным клеточным мишеням, спектра фармакологической активности и лучшего представления направления дальнейшей структурной модификации синтезированных ранее 4-((диэтиламино)метил)-*N,N*,5-триметил-2-фенилфуран-3-амин (1), *N,N*,5-триметил-2-фенил-4-(пиперидин-1-илметил)фуран-3-амин (3), *N,N*,5-триметил-4-(морфолинометил)-2-фенилфуран-3-амин (5), а также их йодметилатов 2, 4, 6 [12], (*E*)-*N,N*-диметил-*N*-(2-оксо-2-(алкокси)этил)-4-(проп-2-ин-1-илокси)бут-2-ен-1-аммоний хлоридов (7-10) [6] и их *Z*-аналогов (11-14), 4-(диэтиламино)-*N*-(2-алкокси-2-оксоэтил)-*N,N*-диметил-бут-2-ин-1-аммоний хлоридов (15-18), *N*-(2-алкокси-2-оксоэтил)-*N,N*-диметил-4-(пиперидин-1-ил)-бут-2-ин-1-аммоний хлоридов (19-22), *N,N*-диметил-4-морфолино-*N*-(2-алкокси-2-оксоэтил)бут-2-ин-1-аммоний хлоридов (23-26) [3, 4] и *N,N*-диметил-*N*-(2-(алкокси)-2-оксоэтил)-4-(1*H*-пиразол-1-ил)бут-2-ин-1-аммоний хлоридов (27-30) [5] (лигандов), проведено их докинг-исследование в отношении комплекса RdRp с NSP7 и NSP8 SARS-CoV-2, киназным доменом EGFR человека и 2х-фосфорилированным MAPK14 человека в комплексе с ATF2 и моноаминооксидазой В человека.

Согласно полученным результатам, приведенным в таблице 1, изучаемые соединения слабо или умеренно взаимодействуют с РНК-зависимой РНК-полимеразой вируса SARS-CoV-2. Среди них сравнительно высокую энергию связывания (ΔG_o -6.4 ккал/моль) демонстрирует 4-((4-диметиламино-2-метил-5-фенилфуран-3-ил)метил)-4-метилморфолин-4-иум йодид (6).

Все изучаемые соединения в докинг-экспериментах взаимодействуют с EGFR- и MAPK-рецепторами. В случае киназного домена EGFR человека хорошие энергии взаимодействия (ΔG_o в интервале от -7 до -7.9 ккал/моль) демонстрируют *N,N*,5-триметил-2-фенил-4-(пиперидин-1-илметил)фуран-3-амин (3), *N,N*,5-триметил-4-(морфолинометил)-2-фенилфуран-3-амин (5) и их йодметилаты (4, 6). Схожие энергии связывания наблюдаются также в случае *N*-(2-додецилокси-2-оксоэтил)-*N,N*-диметил-4-морфолинобут-2-ин-1-аммоний хлорида (26) и *N,N*-диметил-*N*-(2-(ундецилокси)-2-оксоэтил)-4-(1*H*-пиразол-1-ил)бут-2-ин-1-аммоний хлорида (29).

Следует отметить, что исследуемые фуранамины (1, 3, 5), а также их кватернизированные аналоги (4, 6) взаимодействуют с фосфорилированными рецепторами MAPK14 человека с энергией ΔG_o от -7 до -8.4 ккал/моль, что позволит порекомендовать их в качестве противовоспалительных средств.

Интересные результаты были получены при изучении взаимодействий приведенных лигандов с ферментом моноаминооксидазой В человека. В данном случае хорошие результаты показывают не только

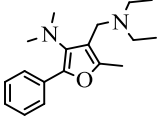
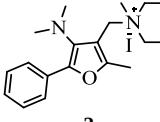
производные фурана **3**, **5**, **4**, **6** (ΔG_o от -7.0 до -8.9 ккал/моль), а также (*E*)-*N,N*-диметил-*N*-(2-оксо-2-(нонилокси)этил)-4-(проп-2-ин-1-илокси)бут-2-ен-1-аммоний хлорид (**7**) и (*E*)-*N,N*-диметил-*N*-(2-оксо-2-(децилокси)этил)-4-(проп-2-ин-1-илокси)бут-2-ен-1-аммоний хлорид (**8**) (ΔG_o - 7.6 ккал/моль), причем *E*-изомеры соединений **7-10** по своим параметрам (ΔG_o от -5.6 до -7.6 ккал/моль) показывают более сильное взаимодействие с ферментом по сравнению с *Z*-изомерами (ΔG_o от -5.2 до -7.2 ккал/моль), что оправдывает целесообразность синтеза *E*-изомеров данных соединений.

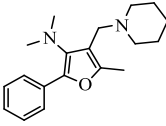
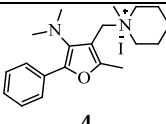
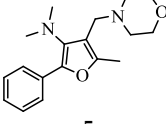
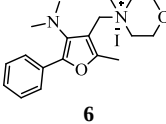
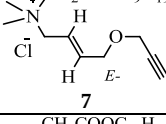
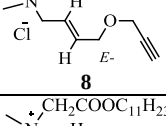
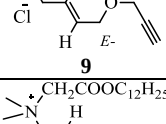
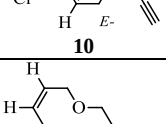
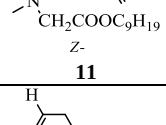
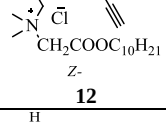
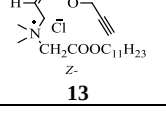
В отношении моноаминоксидазы В человека хорошие результаты проявляют также *N*-(2-алкокси-2-оксоэтил)-*N,N*-диметил-4-(пиперидин-1-ил)-бут-2-ин-1-аммоний хлориды (**19**, **20**, **22**) (ΔG_o от -7.7 до -8.2 ккал/моль), *N,N*-диметил-4-морфолино-*N*-(2-алкокси-2-оксоэтил)бут-2-ин-1-аммоний хлориды (**23-26**) (ΔG_o от -7.1 до -7.8 ккал/моль) и *N,N*-диметил-*N*-(2-(додецилокси)-2-оксоэтил)-4-(1*H*-пиразол-1-ил)бут-2-ин-1-аммоний хлорид (**30**) (ΔG_o -7.5 ккал/моль).

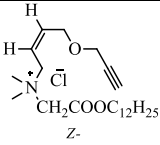
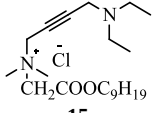
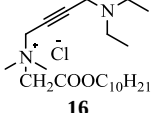
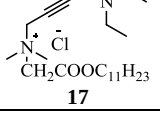
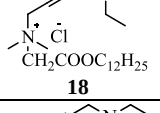
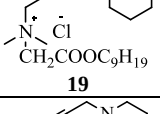
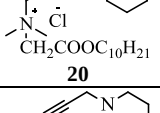
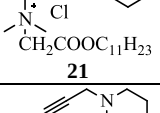
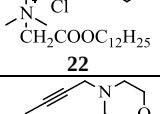
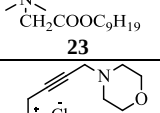
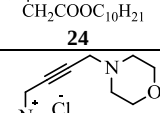
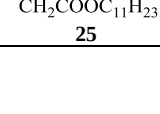
Согласно полученным результатам, сильным модулятором биоминеральной RdRp, EGFR, MAPK и MaoB является *N,N*,5-триметил-2-фенил-4-(пиперидин-1-илметил)фуран-3-амин (**3**).

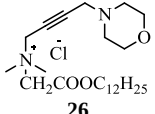
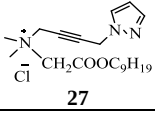
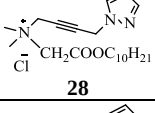
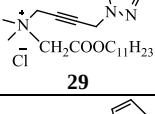
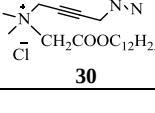
Таблица 1

Значения энергий связывания и констант диссоциации для взаимодействия синтезированных соединений с изучаемыми рецепторами (RdRp, EGFR, MAPK14, MaoB).

Лиганд (соед.)	Комплекс RdRp с NSP7 и NSP8 pdb 7btf		Киназный домен EGFR человека pdb 3W32		2х- фосфорилиро- ванный MAPK14 человека в комплексе с ATF2 pdb 6zqs		Моноаминокс- идаза В человека в комплексе с 2- (2-бензофура- нил)-2-имида- золом pdb 2xfn	
	ΔG_o , ккал/ моль	K_D , μM	ΔG_o , ккал/ моль	K_D , μM	ΔG_o , ккал/ моль	K_D , μM	ΔG_o , ккал/ моль	K_D , μM
 1	-5.6	78.55	-6.9	8.754	-7.6	2.686	-6.3	24.101
 2	-5.1	182.66	-6.9	8.754	-6.6	14.5255	-6.4	20.358

 3	-6.3	24.10	-7.7	2.269	-7.9	1.619	-8.9	0.299
 4	-6.2	28.53	-7.9	1.619	-7.0	7.3948	-8.3	0.824
 5	-5.9	47.34	-7.4	3.765	-8.4	0.696	-7.0	7.395
 6	-6.4	20.36	-7.4	3.765	-8.2	0.9757	-7.1	6.246
 7	-4.2	834.37	-6.3	24.101	-6.8	10.364	-7.6	2.686
 8	-4.6	424.77	-6.4	20.358	-6.5	17.196	-7.6	2.686
 9	-4.4	595.33	-6.6	14.526	-6.7	12.270	-5.6	78.549
 10	-4.9	256.01	-6.1	33.778	-6.6	14.526	-5.8	56.045
 11	-5.3	130.33	-6.3	24.101	-6.1	33.778	-7.2	5.276
 12	-5.6	78.55	-5.7	66.350	-6.5	17.196	-5.2	154.293
 13	-4.5	502.87	-6.2	28.532	-5.9	47.341	-5.4	110.089

 14	-4.6	424.77	-6.1	33.778	-5.7	66.350	-5.7	66.350
 15	-4.6	424.77	-6.1	33.778	-6.1	33.778	-5.4	110.089
 16	-4.5	502.87	-6.1	33.778	-6.2	28.532	-5.7	66.350
 17	-4.3	704.78	-6.2	28.532	-5.9	47.341	-5.7	66.350
 18	-4.2	834.37	-6.1	33.778	-6.3	24.101	-5.6	78.549
 19	-4.9	256.01	-6.7	12.270	-7.1	6.246	-7.7	2.269
 20	-4.5	502.87	-6.7	12.270	-7.0	7.395	-7.8	1.917
 21	-4.9	256.01	-6.7	12.270	-6.8	10.364	-6.0	39.989
 22	-5.0	216.25	-6.9	8.754	-6.6	14.526	-8.2	0.976
 23	-4.9	256.01	-6.4	20.358	-6.5	17.196	-7.1	6.246
 24	-4.6	424.77	-6.6	14.526	-6.7	12.270	-7.8	1.917
 25	-5.2	154.29	-6.6	14.526	-6.3	24.101	-7.6	2.689

 26	-4.8	303.08	-7.0	7.395	-6.8	10.364	-7.8	1.917
 27	-4.8	303.08	-6.5	17.196	-7.0	7.395	-5.2	154.293
 28	-4.9	256.01	-6.5	17.196	-7.0	7.395	-5.6	78.549
 29	-4.9	256.01	-7.0	7.395	-6.6	14.526	-5.7	66.350
 30	-4.8	303.08	-6.5	17.196	-6.1	33.778	-7.5	3.180

Изучение пространственных моделей взаимодействия лиганда с мишенями и молекулярных механизмов взаимодействия с аминокислотными остатками рецепторов показало, что *N,N*,5-триметил-2-фенил-4-(пиперидин-1-илметил)фуран-3-амин (**3**) присоединяется к рецепторам непосредственно под β-щитами в активном центре белка, вызывая эффект конкурентного ингибирования тестируемых рецепторов. Во всех случаях происходят Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия исследуемого лиганда с аминокислотными группами Asp⁷¹¹, Tyr³², Lys⁴⁷, Phe⁷²³, Lys⁵³, Ser³⁷, Ser¹⁵⁴, Arg⁶⁷ и Trp⁴⁶³ без вовлечения водородных связей.

Исходя из полученных данных можно утверждать, что лиганды показывающие сильные взаимодействия с изучаемыми биомишенями могут проявлять прогнозируемую биологическую активность в процессах с участием этих рецепторов.

Экспериментальная часть

Для проведения молекулярного докинга файлы pdb макромолекул были загружены из банка данных белков RSCB (<http://www.rcsb.org/pdb/home>). Молекулярные модели исследуемых соединений были созданы в формате PDB с использованием пакета программ ChemBioDraw Ultra 12.0 (<http://software.informer.com/getfree-chembio3d-ultra-12.0/>). Минимизацию свободной энергии соединений проводили с помощью программы MM2 в программном пакете ChemBioDraw Ultra 12.0. Молекулярные модели макромолекул и химических соединений были созданы в формате PDBQT с использованием программного пакета AutoDock Vina (<http://vina.scripps.edu/index.html>), как описано Троттом и Олсоном

[13]. AutoDock Vina также использовался для анализа результатов докинга.

В докинг исследованиях лигандов с РНК-зависимой РНК-полимеразой (RdRp) SARS-Cov-2 использована модель кристаллической структуры RdRpSARS-Cov-2 в комплексе с белками NSP7 и NSP8 того же вируса (pdb 7BTF) с разрешением 2,95 Å полученного криоэлектронным микроскопированием [8].

В докинг исследованиях лигандов с рецептором митоген-активируемой протеинкиназы 14 (MAPK14 или p38α) использована модель кристаллической структуры дважды фосфорилированной MAPK14 человека в комплексе с ATF2 (pdb 6ZQS) с разрешением 1,95 Å полученного рентгеноструктурным анализом [14].

В докинг исследованиях лигандов с рецептором эпидермального фактора роста (EGFR) использована рентгеновская кристаллическая структура киназного домена EGFR человека в комплексе с нековалентным производным 19bпиримидо[4,5-b]азепинового каркаса (pdb 3W32) с разрешением 1,80 Å полученного рентгеноструктурным анализом [15].

В докинг исследованиях лигандов с ферментом моноаминоксидазой В (МАО-В) человека использована рентгеновская кристаллическая структура МАО-В человека в комплексе с 2-(2-бензофуранил)-2-2 имидазолом (pdb2xfn) с разрешением 1,60 Å полученного рентгеноструктурным анализом [11].

ՉՀԱԳԵՑԱԾ ԱՄՈՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ԱՂԵՐԻ ԵՎ ՖՈՒՐԱՆԱՄԻՆՆԵՐԻ ԴՈԿԻՆԳ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆ

Կ. Ս. ԲԱՐՍԵՂՅԱՆ, Մ. Օ. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ, Ա. Ա. ՀԱՄԲԱՐՁՈՒՄՅԱՆ, Ա. Ա. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ

Իրականացվել է որոշ չհագեցած ամոնիումային աղերի և ֆուրանի ածանցյալների դոկինգ հետազոտություն RdRp с NSP7 և NSP8 SARS-CoV-2 կոմպլեքսի, մարդու EGFR կինզային դոմենի, մարդու կրկնակի ֆոսֆորացված MAPK14 և ATF2 կոմպլեքսի, ինչպես նաև մարդու В ամինաօքսիդազայի նկատմամբ: Ըստ ստացված արդյունքների՝ նշված կենսաբանական թիրախների նկատմամբ ուժեղ մոդուլատոր է N, N, 5-եռմեթիլ-2-ֆենիլ-4-(պիրիդին-1-իլմեթիլ)ֆուրան-3-ամինը:

DOCKING STUDIES OF UNSATURATED AMMONIUM SALTS AND AMINOFURANS

K. S. BARSEGHYAN, M. O. MANUKYAN, A. A. HAMBARDZUMYAN,
A. A. HARUTYUNYAN

¹Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry
of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Yerevan, 0014 Armenia
²Scientific and Production Center "Armbiotechnology" of the National Academy of Sciences of
the Republic of Armenia, Yerevan, 0056 Armenia

A docking study of some unsaturated ammonium salts and furan derivatives was investigated in relation to the RdRp complex with NSP7 and NSP8 of SARS-CoV-2, the kinase domain of human EGFR and 2x-phosphorylated human MAPK14 in complex with ATF2 and human monoamine oxidase B. According to the obtained results, N,N,5-trimethyl-2-phenyl-4-(piperidin-1-ylmethyl)furan-3-amine is a potent modulator of RdRp, EGFR, MAPK and MAO B biotargets.

A docking study of some unsaturated ammonium salts and furan derivatives was performed in relation to the RdRp complex with SARS-CoV-2 NSP7 and NSP8, the kinase domain of human EGFR and 2x-phosphorylated human MAPK14 in complex with ATF2 and human monoamine oxidase B. According to the obtained results, N,N,5-trimethyl-2-phenyl-4-(piperidin-1-ylmethyl)furan-3-amine is a potent modulator of RdRp, EGFR, MAPK and MAO B biotargets.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Fedorowicz J., Saczewski J. – Advances in the synthesis of biologically active quaternary ammonium compounds. // Int. J. Mol. Sci. 2024, v. 25, p.p. 4649–4717. Doi: 10.3390/ijms25094649.
- [2] Машиковский М.Д. – Лекарственные средства // Москва: Новая волна. 2010. с. 851.
- [3] Манукян М.О., Барсегян К.С., Гюльназарян А.Х., Пароникян Р.В., Степанян Г.М., Минасян Н.С., Бабаханян А.В. – Синтез и изучение антимикробных свойств аммониевых солей, содержащих замещенную бутин-2-ильную группу // Хим. фарм. журнал, 2017, т. 51, № 9, с. 15–19.
- [4] Манукян М.О., Барсегян К.С., Гюльназарян А.Х., Пароникян Р.В., Степанян Г.М., Минасян Н.С., Бабаханян А.В. – Синтез аммониевых солей, содержащих замещенную бут-2-инильную группу, и их антимикробные свойства // Хим. ж. Арм., 2018, Т. 71, № 1–2, с. 153–160.
- [5] Barseghyan K.S. – Synthesis of biologically active ammonium salts containing 4-(1H-pyrazol-1-yl)but-2-enyl group // Chem. J. Armenia, 2022, v. 75, № 1, p.p. 62–67. Doi:10.54503/0515-9628-2022.75.1-62.
- [6] Manukyan M.O., Barseghyan K.S., Babakhanyan A.V., Paronikyan R.V., Stepanyan H.M., Shahkhatuni A.A., Gyulnazaryan A.Kh. – The synthesis and study of biological activity of new ammonium salts containing 4-(prop-2-en-1-yloxy)but-2-enyl group // Chem. J. Armenia, 2019, v. 72, № 1–2, p.p. 66–73.

- [7] Arce-Ramos L., Castillo J.-C., Becerra D. – Synthesis and biological studies of benzo[b]furan derivatives: A review from 2011 to 2022 // *Pharmaceuticals*, 2023, v.16, № 9, p. 1265–1358. Doi: 10.3390/ph16091265.
- [8] Gao Y., Yan L., Huang Y., Liu F., Zhao Y., Cao L., Wang T., Sun Q., Ming Z., Zhang L., Ge J., Zheng L., Zhang Y., Wang H., Zhu Y., Zhu C., Hu T., Hua T., Zhang B., Yang X., Li J., Yang H., Liu Z., Xu W., Guddat L.W., Wang Q., Lou Zh., Rao Z. – Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus // *Science*, 2020, v. 368, № 6492, p.p. 779–782. Doi: 10.1126/science.abb7498.
- [9] Zhang Y.-Y., Wu J.-W., Wang Z.-X. – Mitogen-activated protein kinase (MAPK) phosphatase 3-mediated cross-talk between MAPKs ERK2 and p38 α // *J. Biol. Chem.*, 2011, v. 286, № 18, p.p. 16150–16162. Doi: 10.1074/jbc.M110.203786.
- [10] Ferguson K.M., Berger M.B., Mendrola J.M., Cho H. S., Leahy D.J., Lemmon M.A. – EGF activates its receptor by removing interactions that autoinhibit ectodomain dimerization // *Mol. Cell.*, 2003, v. 11, № 2, p.p. 507–517. Doi: 10.1016/s1097-2765(03)00047-9.
- [11] Bonivento D., Milczek E.M., McDonald G.R., Binda C., Holt A., Edmondson D.E., Mattevi A. – Potentiation of ligand binding through cooperative effects in monoamine oxidase B // *J. Biol. Chem.*, 2010, v. 285, № 47, p.p. 36849–36856. Doi: 10.1074/jbc.M110.169482.
- [12] Манукян М.О., Саакян Т.А., Гюльназарян А.Х., Бабаханян А.В., Минасян Н.С., Барсегян К.С. – Перегруппировка Стивенса ненасыщенных аммониевых солей. Синтез замещенных фуранов // *ЖОХ*, 2016, т. 86, № 12, с. 1956–1960.
- [13] Trott O., Olson A.J. – AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading // *J. Comput. Chem.*, 2010, v. 31, № 2, p.p. 455–461. Doi: 10.1002/jcc.21334.
- [14] Kirsch K., Zeke A., Tőke O., Sok P., Sethi A., Sebő A., Kumar G. S., Egri P., Póti Á. L., Gooley P., Peti W., Bento I., Alexa A., Reményi A. – Co-regulation of the transcription controlling ATF₂ phosphoswitch by JNK and p. 38 // *Nat. Commun.*, 2020, v. 11, № 1, p. 5769. Doi: 10.1038/s41467-020-19582-3.
- [15] Kawakita Y., Seto M., Ohashi T., Tamura T., Yusa T., Miki H., Iwata H., Kamiguchi H., Tanaka T., Sogabe S., Ohta Y., Ishikawa T. – Design and synthesis of novel pyrimido[4,5-b]azepine derivatives as HER2/EGFR dual inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.*, 2013, v. 21, № 8, p.p. 2250–2261. Doi: 10.1016/j.bmc.2013.02.014.