

Міністерство освіти і науки України
Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя
Факультет природничо-географічних і точних наук
Кафедра хімії та фармації

Освітньо-професійна програма:

Хімія, медична та фармацевтична хімія

Спеціальність: *102 Хімія*

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

На здобуття освітнього ступеня магістр

**«СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НІТРОГЕНО- ТА СУЛЬФУРОВМІСНИХ
ГЕТЕРОЦИКЛІВ РЕАКЦІЯМИ МЕТАТЕЗИСУ»**

студента **Стрільця Максима Вікторовича**

Наукові керівники: **Суховєєв В. В.**, д.х.н., професор;

Кашковський В. І., к.х.н., ст.н.с. Інституту біоорганічної
хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України

Рецензенти: к.х.н., доцент **Москаленко О.В.**;

завідувач кафедри життєдіяльності і природокористування
відокремленого підрозділу Національного університету
біоресурсів і природокористування України «Ніжинський
агротехнічний інститут», к.б.н., доцент **Семеніхін А.В.**

Допущено до захисту

Завідувач кафедри хімії та фармації

«14» грудня 2020 р. _____/В.В.Суховєєв/

ЗМІСТ

ВСТУП	4
РОЗДІЛ I. ЗАГАЛЬНІ МЕТОДИ СИНТЕЗУ ПІРИМІДИН-2,4,6-ТРІОНІВ (огляд літератури)	7
1.1. Одержання спіропіримідинів конденсацією похідних малонового естеру та сечовини.....	7
1.2. Одержання спіропіримідинів за допомогою спірофункціоналізації карбону піримідинового циклу.....	9
1.3. Інші способи одержання спіротригідроксипіримідинів.....	14
1.4. Типи реакцій метатезису	16
1.4. 1. Метатезис із закриттям циклу, як метод одержання спіропіримідинтріонів	17
Заключення. Постановка задачі	21
РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ	22
2.1. Матеріали	22
2.2. Методи підтвердження структури синтезованих речовин та контролю реакцій	23
2.3. ^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопія.....	23
2.4. QSAR аналіз.....	24
2.5. Експериментальне дослідження аналгетичної активності	25
2.6. Експериментальне дослідження гострої токсичності	26
2.7. Тонкошарова хроматографія.....	27

РОЗДІЛ III. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НІТРОГЕНО- ТА СУЛЬФУРОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ РЕАКЦІЯМИ МЕТАТЕЗИСУ	29
3.1. Вихідні речовини для реакції метатезису	29
3.2. Синтез спіроциклопентенільних похідних піримідин-2,4,6-тріонів	35
3.3. Експериментальна хімічна частина	40
ВИСНОВКИ	54
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	55
ДОДАТОК	62

ВСТУП

Актуальність теми. Понад століття гетероцикли становили одну з найбільших областей досліджень в органічній хімії. Вони сприяли розвитку суспільства в напрямку біології та промисловості: як щодо розуміння життєвих процесів, так і з метою поліпшення якості життя. Гетероцикли відіграють важливу роль у біохімічних процесах, оскільки вони є складовими найбільш типових та необхідних складових живих клітин – ДНК та РНК [1]. Серед десятків мільйонів хімічних сполук, що були одержані на кінець другого тисячоліття, більше двох третин є повністю або частково ароматичними, і приблизно половина є гетероциклічними. Гетероцикли наявні в органічних речовинах, що активно досліджуються та застосовуються в біології, фармакології, оптиці, електроніці, матеріалознавстві. Гетероциклічні сполуки, що містять Нітроген та Сульфур, підтримували інтерес дослідників протягом десятиліть історичного розвитку органічного синтезу. Причиною зацікавленості були їх біологічна активність та унікальні властивості, що призвели до масового застосування у різних областях промисловості (фармацевтична, агрохімічна, або, нещодавно, в галузі матеріальних наук) [2].

Об’єкт дослідження: нові нітрогено- та сульфуровмісні гетероцикли.

Предмет дослідження: синтез та біологічні властивості нітрогено- та сульфуровмісних гетероциклів реакціями метатезису.

Завдання дослідження:

– здійснити огляд наукової літератури стосовно методів синтезу похідних спіропіримідинів та можливості використанню реакції метатезису із закриттям циклу для синтезу спіропіримідинів;

– здійснити синтез нових спіропіримідинів за допомогою реакції метатезису;

– за допомогою елементного аналізу та ЯМР-спектроскопії проаналізувати склад та будову одержаних сполук;

– дослідити властивості синтезованих сполук та встановити зв'язок між структурою та їх властивостями;

– дослідити біологічну активність спіроциклопентенільних похідних піримідин-2,4,6-тріонів.

Методи дослідження. Для виконання поставлених завдань застосовували синтетичні, спектральні, порівняльні, програмного моделювання, прогнозування фармакологічної активності та статистичні методи досліджень.

Наукова новизна отриманих результатів. Синтезовані нові похідні піримідин-2,4,6-тріонів та дослідження їх деяких фізико-хімічних, спектральних та біологічних властивостей.

Особистий внесок дослідника полягає в огляді літературних джерел, приготуванні зразків, опрацюванні та інтерпретації експериментальних даних, узагальненні результатів. Ідея розробки належить науковим керівникам кваліфікаційної роботи. Обговорення результатів дослідження, вдосконалення структури роботи, формулювання висновків проводились разом з науковими керівниками. Планування етапів проведення досліджень та синтетична частина роботи здійснена спільно з провідним інженером відділу органічного та нафтохімічного синтезу ІБОНХ ім. В. П. Кухаря НАН України Кобижчею Н.І. та науковими керівниками.

Практичне значення отриманих результатів. Синтезовані сполуки проявляють біологічну активність, тому можуть бути використанні для створення нових аналгетичних препаратів.

Апробація результатів дослідження. Матеріали роботи опубліковані у вигляді двох статей, а саме: 1. Синтез нових спіроциклічних піримідин-2,4,6-тріонів реакціями метатезису / Н.І. Кобижча, В.М. Головатюк, В.В. Суховєєв, М.В.Стрілець, В.І. Кашковський // *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*, 2020, No. 4, pp. 72-79. 2. Дослідження аналгетичної активності та гострої токсичності нових спіроциклічних піримідин-2,4,6-тріонів / Н.І. Кобижча, В.М. Головатюк, В.В. Суховєєв, М.В.Стрілець, В.І. Кашковський // Технологічні та

біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет - конференції (м. Харків, 26 листопада 2020 р.) - Х. : Вид-во НФаУ, 2020, (Серія «Наука»). С. 234-236.

Структура роботи. Робота викладена на 69 сторінках друкованого тексту і містить вступ, три розділи, висновки, список використаних джерел, додаток, 7 таблиць та 2 рисунки.

РОЗДІЛ І. ЗАГАЛЬНІ МЕТОДИ СИНТЕЗУ ПІРИМІДИН-2,4,6-ТРІОНІВ (огляд літератури)

Гетероцикли, що містять Нітроген та Сульфур, є перспективними сполуками для розробки нових матеріалів, необхідних для хімічної промисловості, сільського господарства та медицини. Наявність гетероатомів приводить до значних змін у циклічній молекулярній структурі внаслідок наявності неподілених пар електронів та різниці в електронегативності між гетероатомами та Карбоном. Присутність у кільці декількох атомів Нітрогену та Сульфуру, як правило, пов'язана з нестабільністю та труднощами синтезу. Атоми Карбону надають таким структурам високу стабільність згідно з правилами ароматичності та антиароматичності, а Нітроген і Сульфур обумовлюють електронно-донорні властивості.

Не зважаючи на велику кількість та різноманіття таких гетероциклів, кількість синтетичних методів для їх одержання обмежується наявними нітрогено- та сульфурвмісними реагентами.

Синтез нових гетероциклічних систем звичайними способами є складним і передбачає значну кількість кроків синтезу та дорогих вихідних матеріалів.

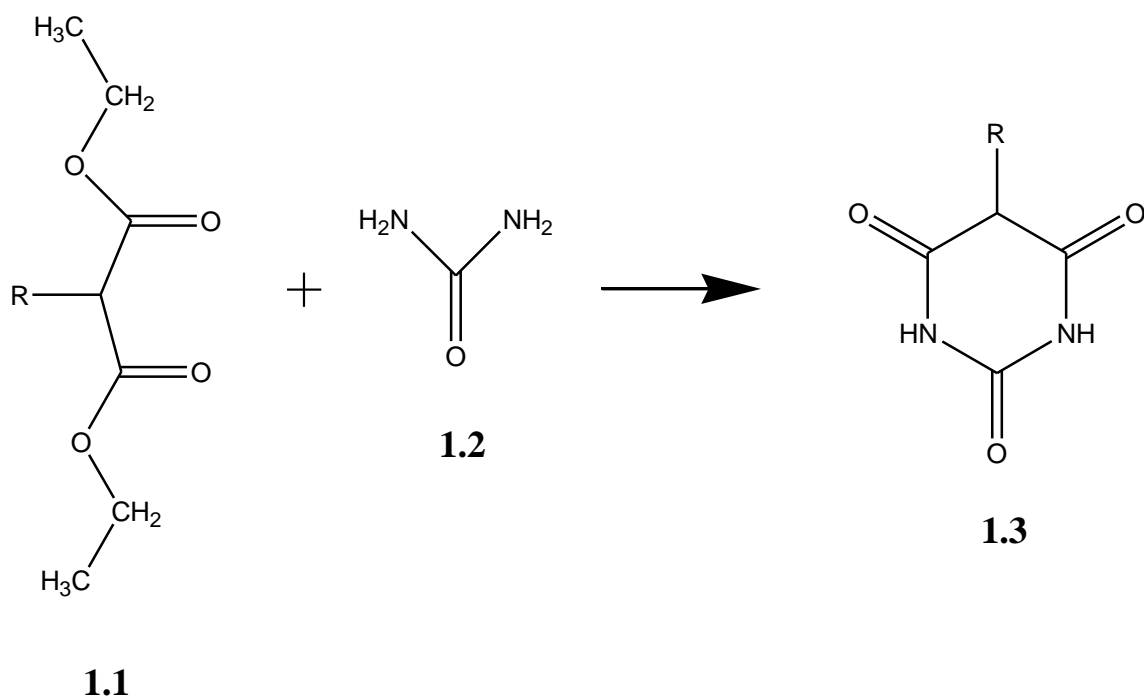
Відомо три загальних методи синтезу спіропіримідинів:

- За допомогою реакції конденсації похідних малонового естеру та сечовини.
- За допомогою спірофункціоналізації атома Карбону піримідинового циклу.
- Метатезис із закриттям циклу, для синтезу спіропіримідинтріонів.

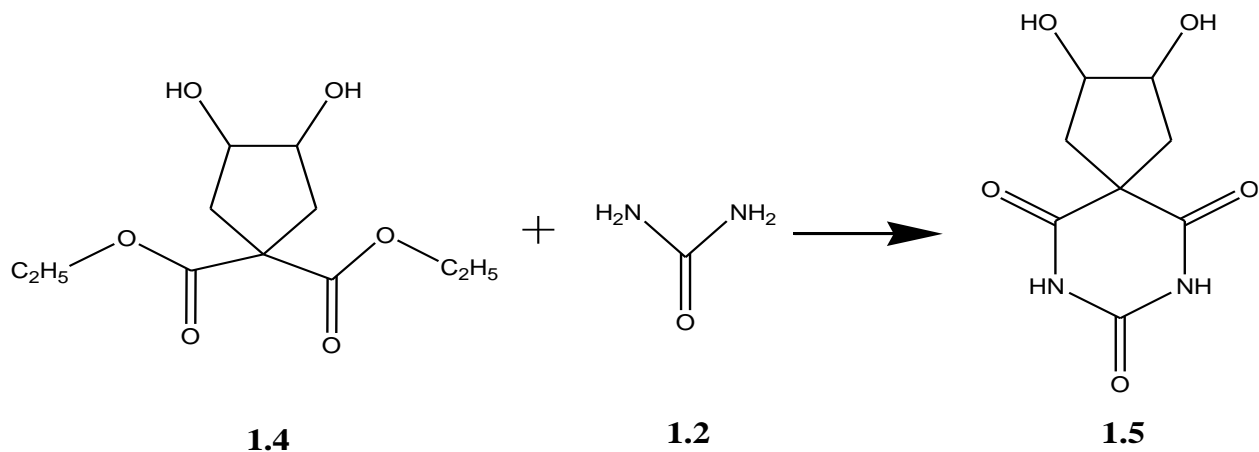
1.1. Одержання спіропіримідинів конденсацією похідних малонового естеру та сечовини

Похідні піримідин-2,4,6-тріону **1.3** вперше були одержані ще в минулому столітті [4] конденсацією похідних малонового естеру **1.1** з сечовиною

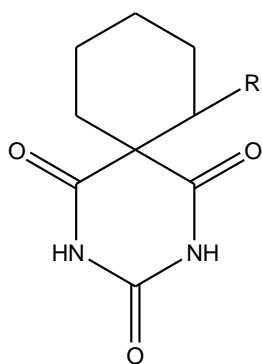
Конденсація відбувається в середовищі етанолу у присутності металічного натрію за схемою:



Конденсацією похідних циклоалканів з карбамідом приводить до утворення спіропіримідинтріонів **1.5** [4], наприклад:

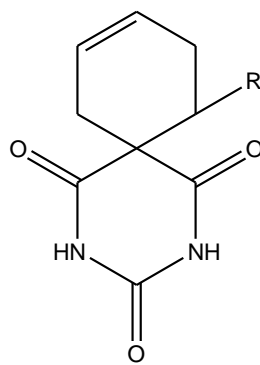


Методом конденсації похідних маленового естеру з сечовиною одержано також ряд інших спіропіримідинтріонів **1.6-1.11**, а саме:



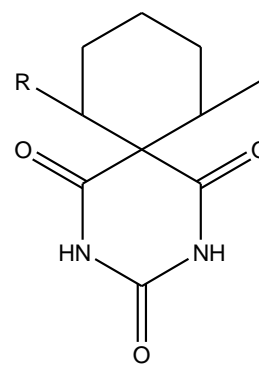
1.6

R= H(a); CH₃(b); C₂H₅(c)



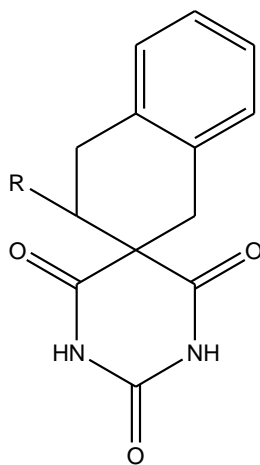
1.7

R= H(a); CH₃(b); C₂H₅(c)



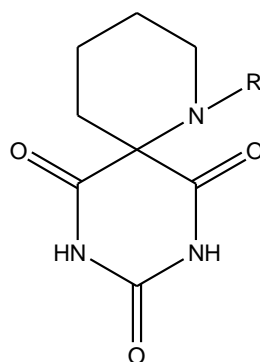
1.8

R= H(a); C₂H₅(b)



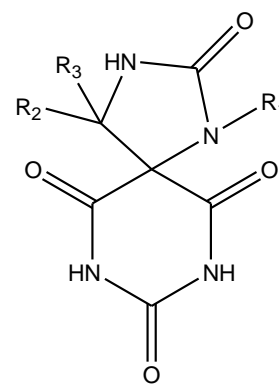
1.9

R= H(a); CH₃(b)



1.10

R=Ar, heteroaryl



1.11

R₁=Ar; heteroaryl
R₂,R₃=C₁₋₄ alkyl

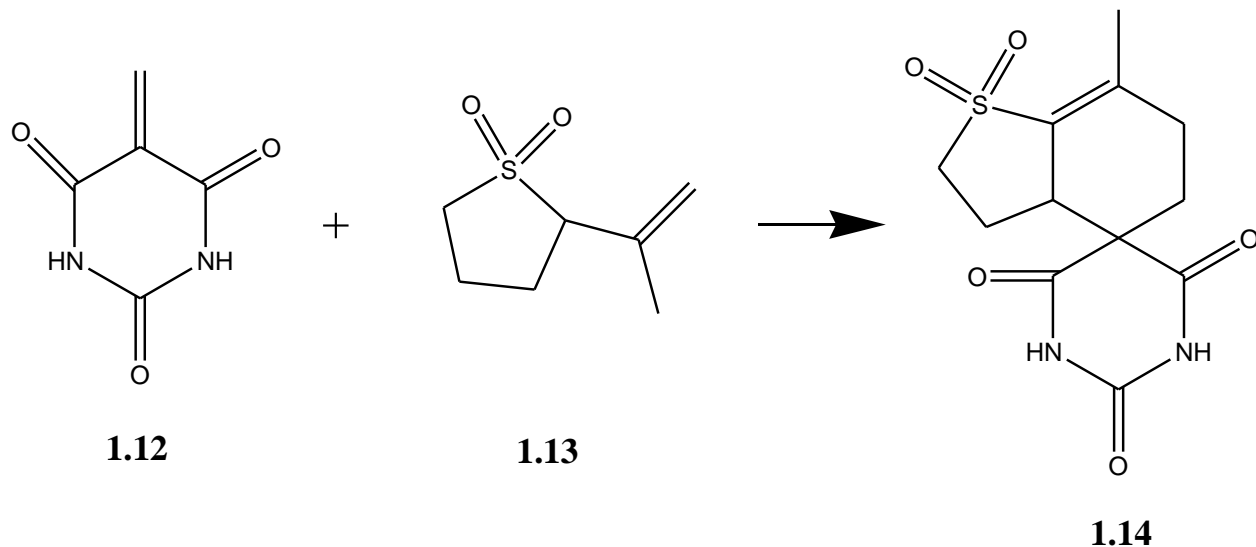
Одержані сполуки є біологічно активними речовинами. Вони здатні сповільнювати деякі біологічні процеси, такі як ріст ракових пухлин, тощо.

Слід відмітити, що метод, в основі якого є конденсація малонового естеру і сечовини, не дозволяє отримати похідні піримідинтріонів з високими виходами, але він є класичним і широко використовується у органічному синтезі.

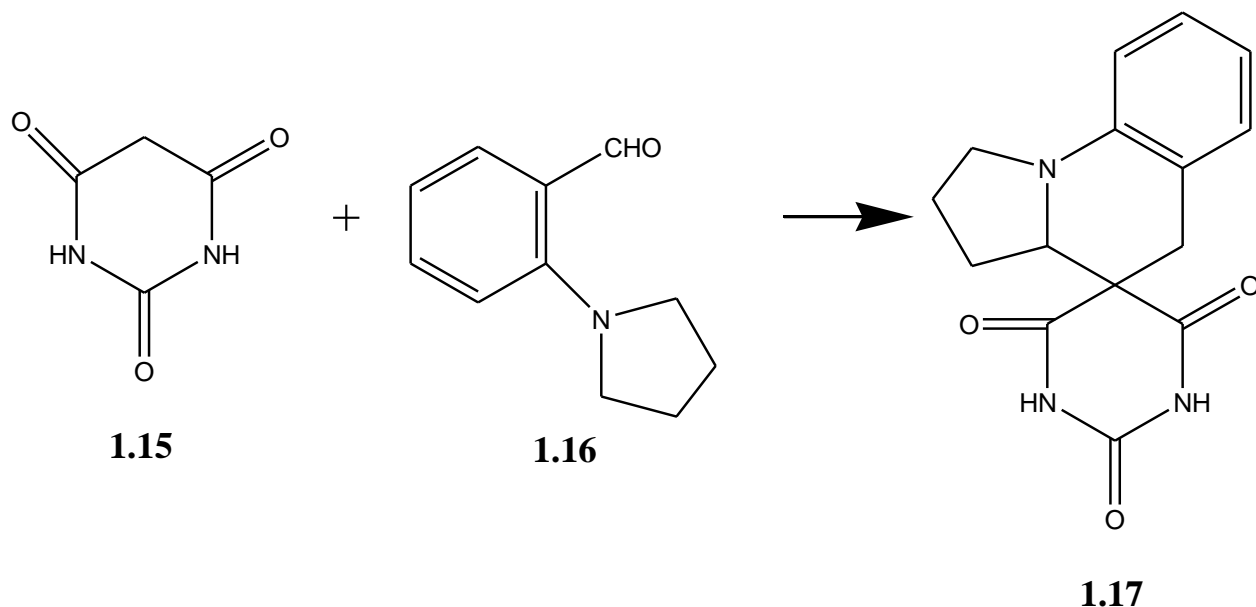
1.2. Одержання спіропіримідинів за допомогою спірофункціоналізації карбону піримідинового циклу.

Відомо, [5] що функціоналізація піримідинтріону у п'ятому положенні подвійним зв'язком за допомогою реакції конденсації дозволяє застосовувати

його в реакціях циклоприєднання. Ця реакція знайшла застосування з метою одержання спіропіримідинтріонів. Так у реакції Дільса-Альдера 5-метилєнпіримідинтріон **1.12** виступає в якості дієнофіла а, наприклад, пропілдігідро-2,3-діоксид-1,1 тіофен **1.13** реагує як дієн, наприклад [5]:

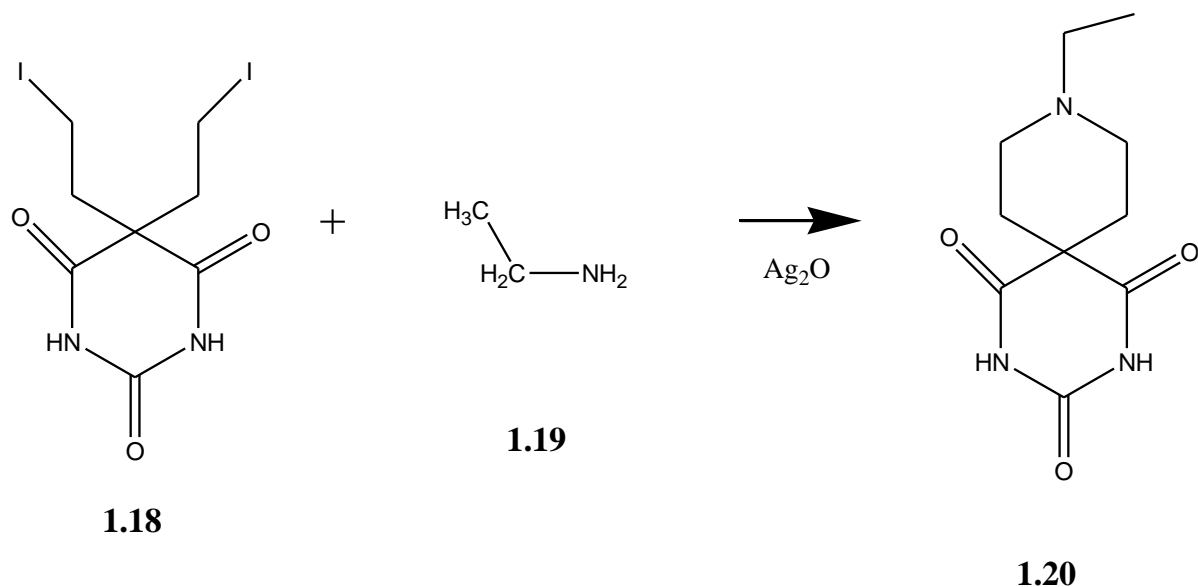


Реакція піримідинтріонів з альдегідами, що містять карбонільну та аміногрупу, приводить до циклізації з утворенням спіропіримідинтріонів [6]. За таким принципом відбувається реакція циклізації піримідинтріону **1.15** з 2-піролідин-2-іл-бензальдегідом **1.16**:

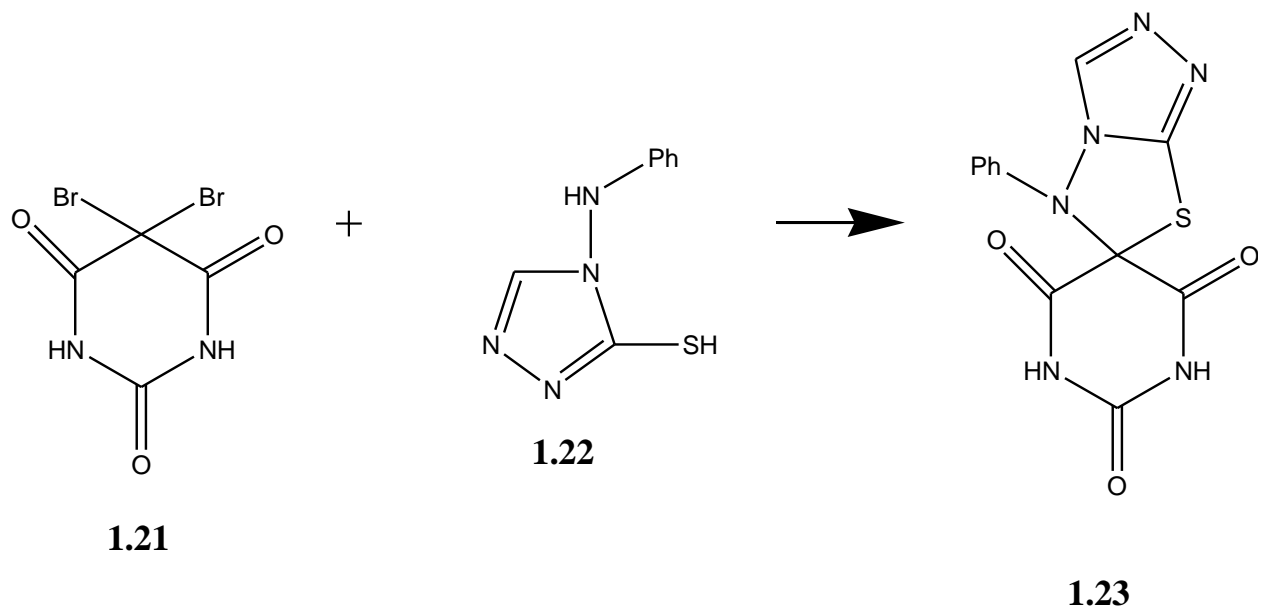


Реагентами для синтезу спіропіримідинтріонів використовують похідні піримідинтріонів **1.18**, що заміщені у 5-му положенні галогеналканами. Так,

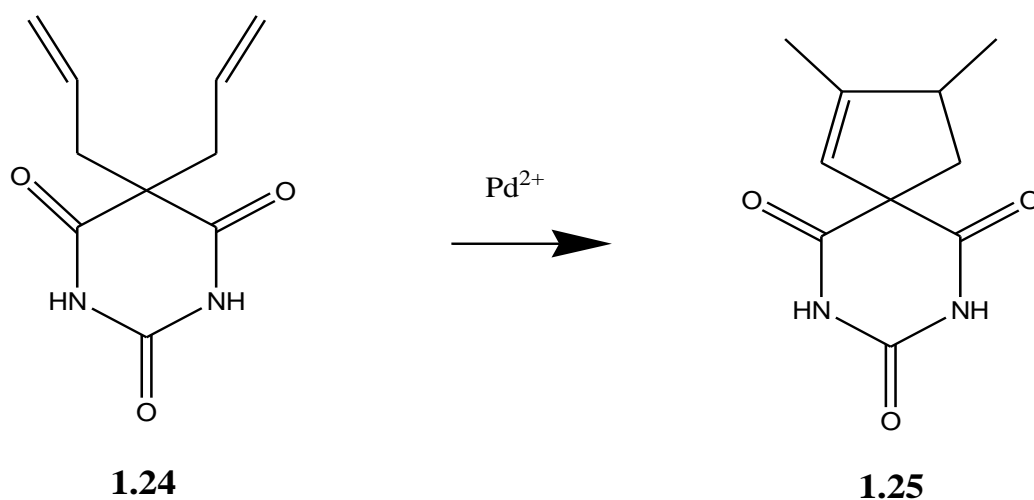
при взаємодії піримідинтріону **1.18** з етиламіном **1.19** утворюється утворення 5-етилпіперидин-2,4,6-піримідинтріон **1.20** [7]:



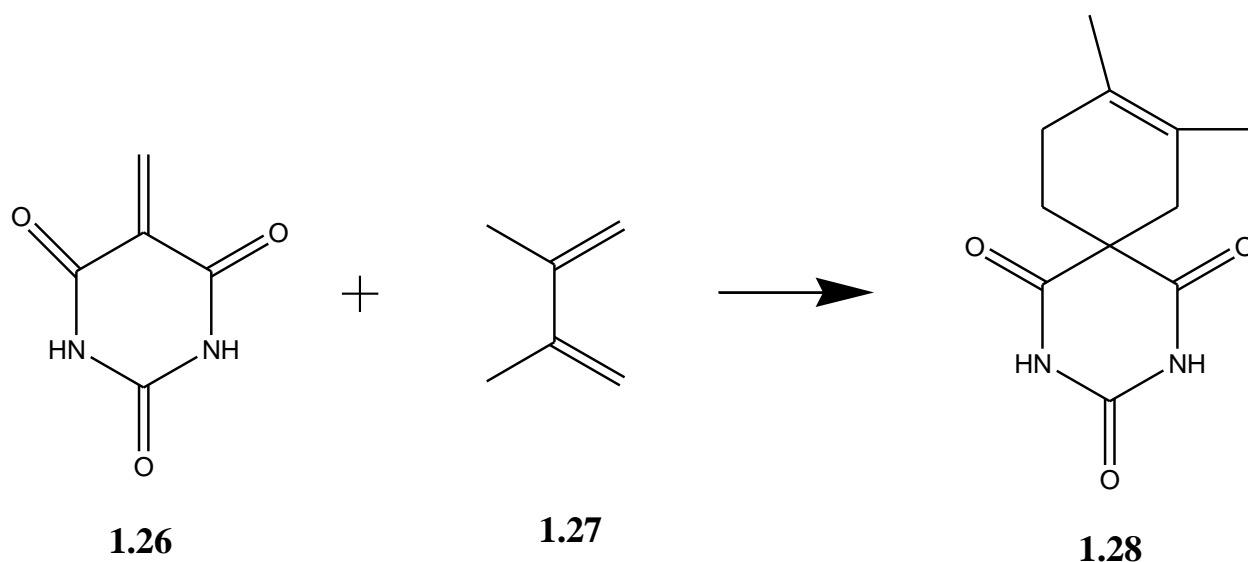
Аналогічна реакція відбувається і з галогензаміщеними піримідинтріонами **1.21**. При взаємодії з 4-феніламіно-4Н-[1,2,4]тріазол-3-тіолом **1.22** вони утворюють спіропіримідинтріони **1.23** [8]:



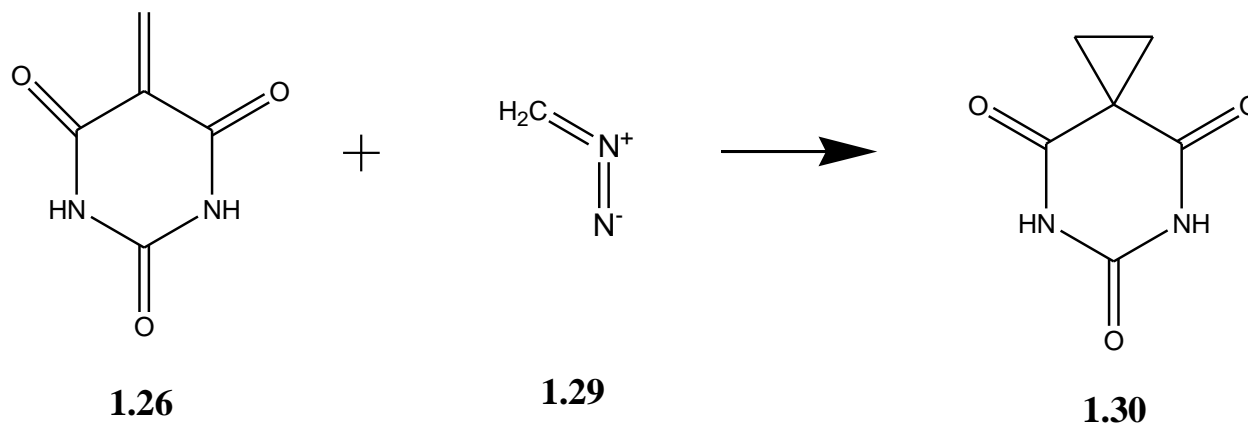
Авторами [9] досліджена ізомеризація піримідинтріонів, що містять ненасичені замісники у 5-му положенні. Як каталізатор використано сіль паладію. Так, діалілпіримідинтріон **1.24** ізомеризується у диметилциклопентен-5-піримідинтріон **1.25** [9] за участі паладій(II) хлориду:



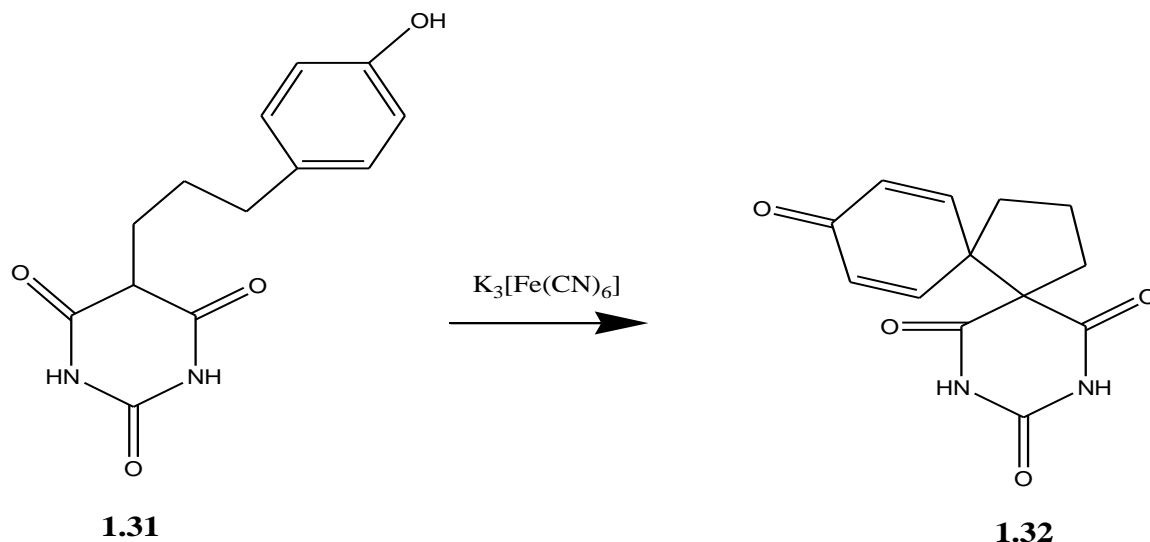
1,4-Циклоприсєднання диметилбутадиєну **1.27** до етенпіримідину **1.26** відбувається за реакцією Дільса-Альдера і не вимагає каталізаторів. Так, авторами [10] за зазначених умов було одержано диметилциклогексенпіримидинтрїон **1.28**:



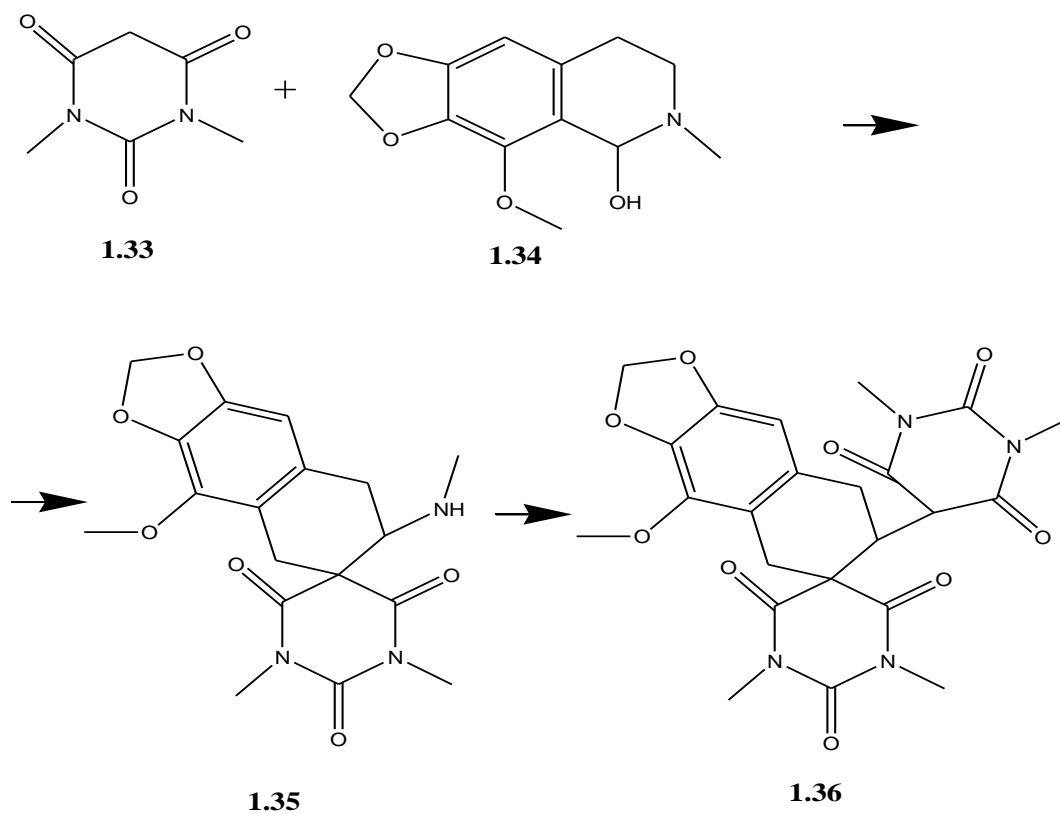
Аналогічно до попередньої реакції відбувається циклоприсєднання діазометану **1.29**. При цьому утворюється циклопропанпіримидинтрїон **1.30** [11]:



У роботі [12] розглянуто незвичайний випадок циклізації, що відбувається при взаємодії гідроксифенілпропілпіримідинтріону **1.31** з калій гексаціанофератом(III) в якості каталізатора. Внаслідок цього утворюється диспіропохідне піримідинтріону **1.32** [12]:



В основі синтезу поліспіропіримідинтріонів є реакція взаємодії диметил-1,3-піримідинтріону **1.33** з котарніном **1.34** [13]. Спочатку одержують диметил-1,3-дигідрокотарніл піримідинтріон **1.35**, який при взаємодії з диметилпіримідином утворює дипіримідинтріонове похідне **1.36**:

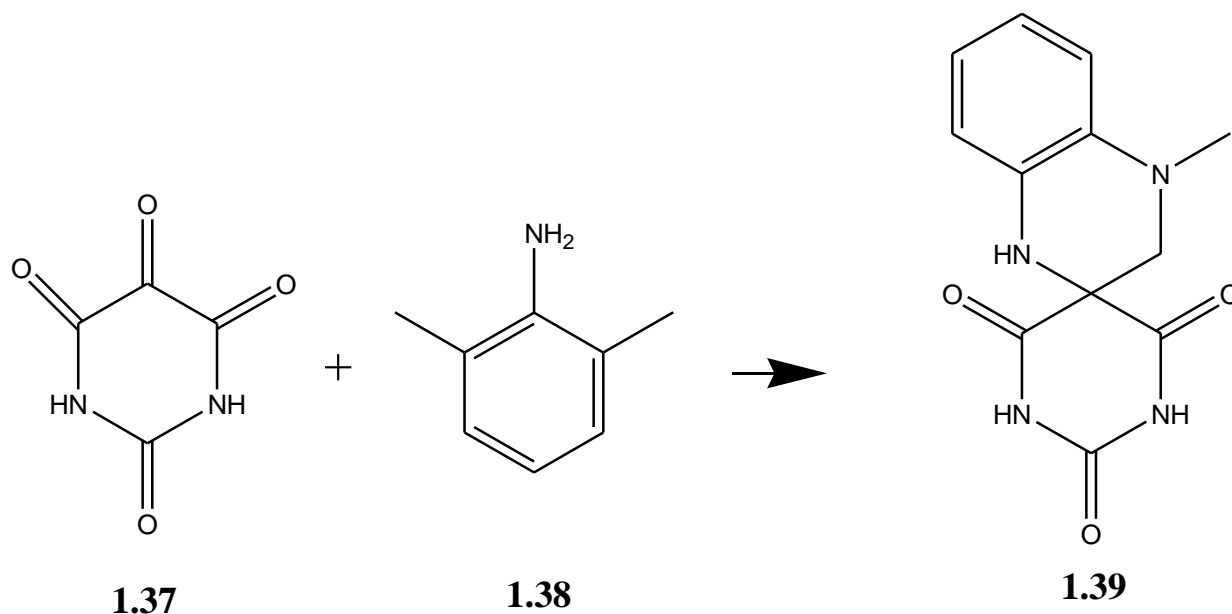


Авторами [15] розглянуто принципи залежності властивостей похідних піримідинтріонів від їх будови. Їми зазначено, що похідні, які містять як радикал циклічні системи, є більш гідрофільними, ніж їх лінійні аналоги.

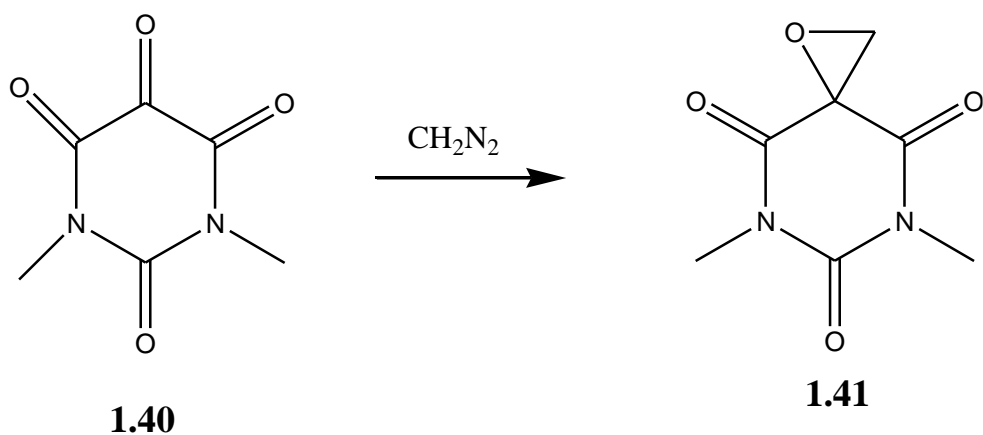
Також показано [16], що введення до структури спіропіримідинтріонів гетероатомів Нітрогену, обумовлює їх противірусну активність.

1.3. Інші способи одержання спіротригідроксипіримідинів.

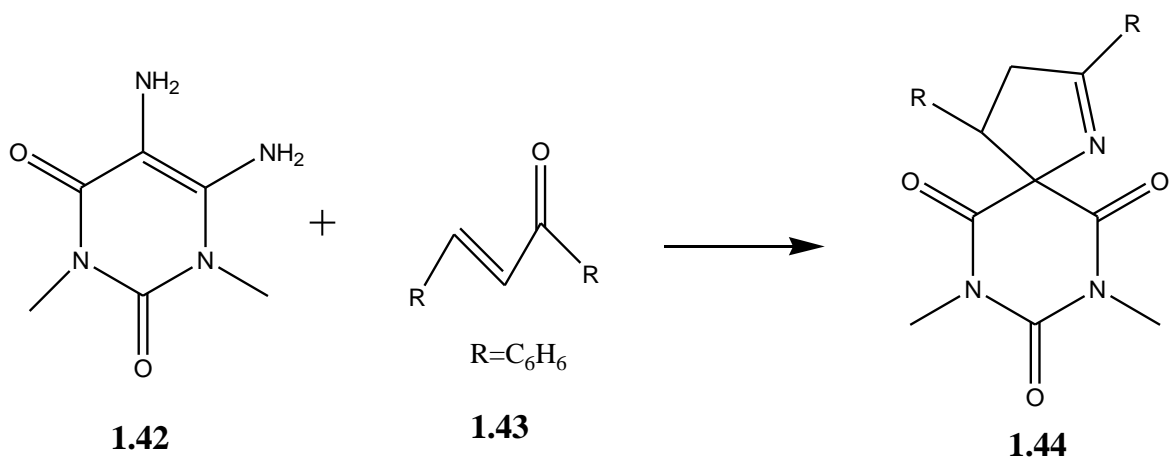
У роботі [17] запропоновано шляхи одержання спіропіримідинтріонів взаємодією алоксану **1.37** з ароматичними амінами. Наприклад, використання диметиланіліну **1.38** в якості ароматичного аміну приводить до утворення тетрагідрохінохалін-спірану **1.39**:



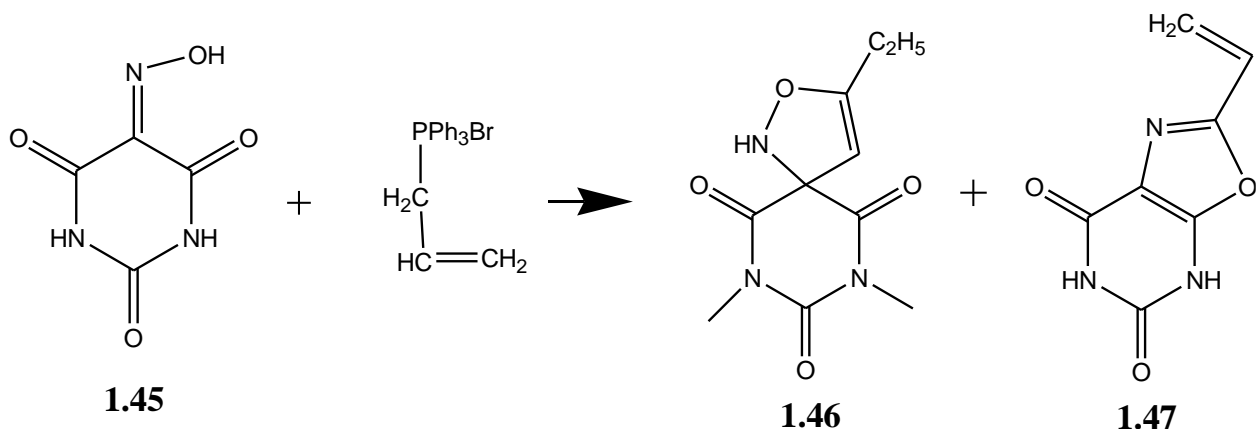
Реакція диметилзаміщеного алоксану **1.40** з діазометаном дає змогу одержати оксиран **1.41** [18], що містить у своїй будові піримідинтріон:



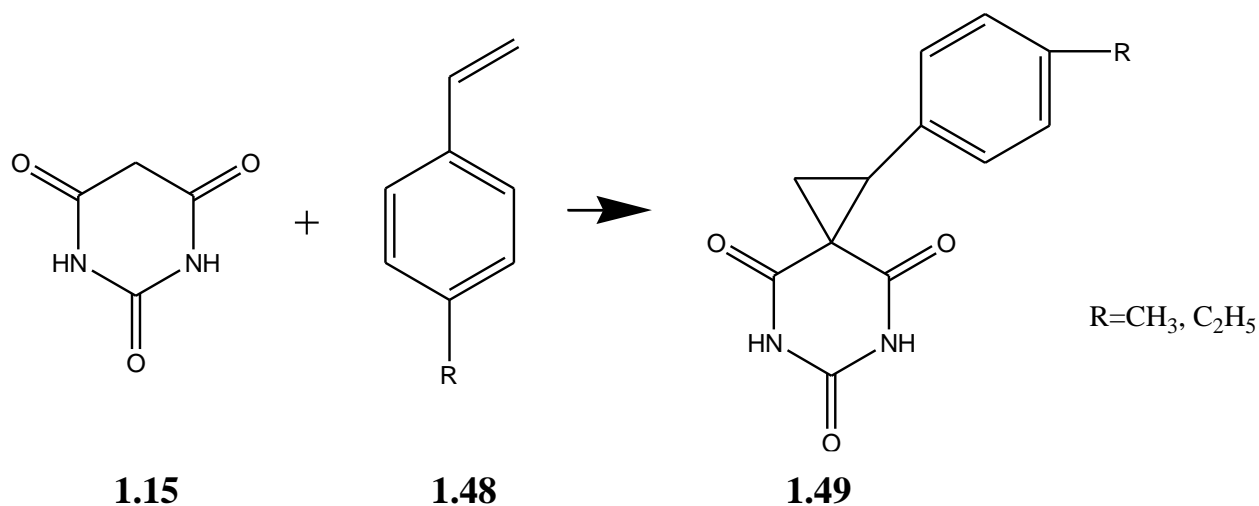
Авторами [18] описано спосіб одержання нітрогеновмісних спіропохідних завдяки реакції конденсації діамінодиметилурацилу **1.42** з халконами **1.43**:



Реакція Віттіга-Хорнега з віолуровою кислотою **1.45** [19] приводить до утворення суміші нітрогеновмісних гетероциклів **1.46** та **1.47** за схемою:



У роботі [20] запропоновано метод одержання нових похідних спіропіримідинтріонів **1.49** реакцією циклізації похідних пропенбензену **1.48** з піримідинтріоном **1.15**:



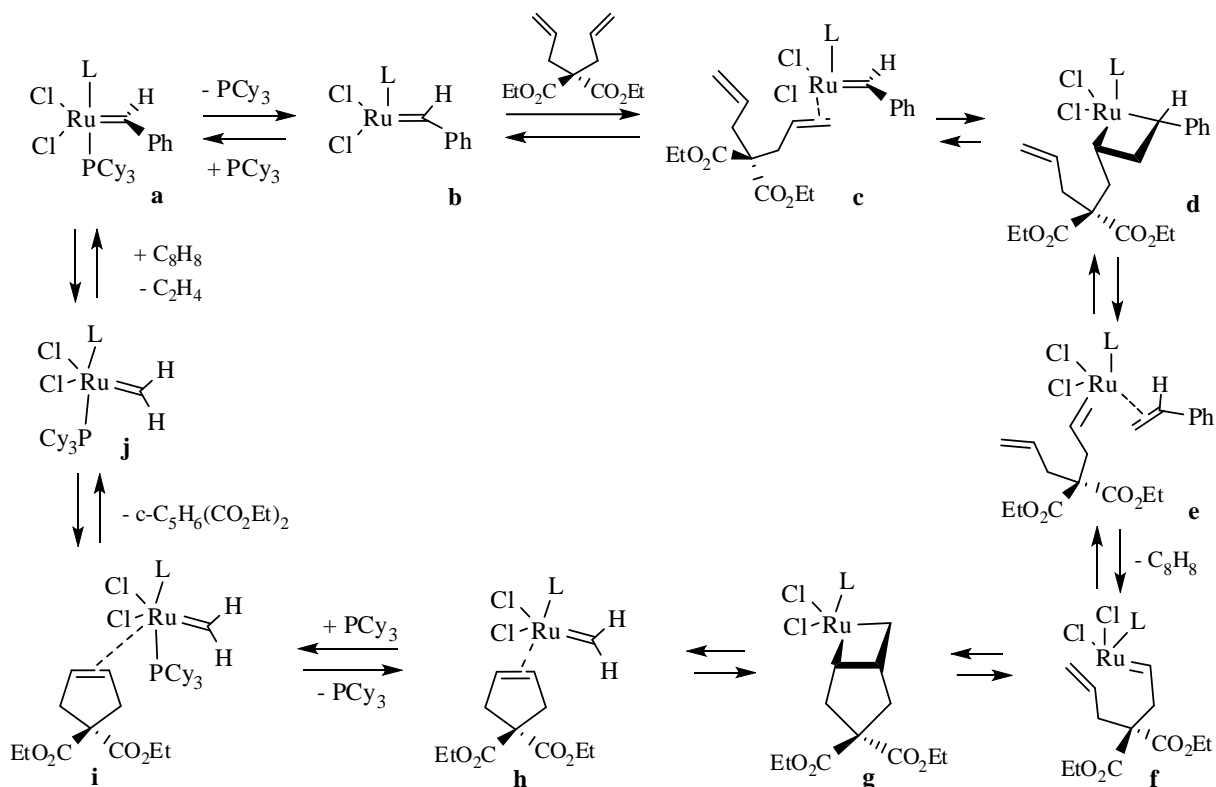
1.4. Типи реакцій метатезису

Метатезис – це реакція перегрупування подвійних зв’язків і утворенням нового. Її ще називають реакцією диспропорціонування олефінів. Вперше про реакцію метатезису повідомили ще в 1931 році V. Schneider і P. Frolich [21]. Вони провели реакцію синтезу етилену і бутілену-2 піролізом пропілену. Каталітична реакція метатезису була описана у 1964 році R. Banks і G. Vailly, її назвали реакцією диспропорціонування олефінів через, оскільки він приводить до перегрупування подвійних зв’язків, то замісники, що знаходяться біля них, також міняють свої положення. [22].

Реакції метатезису поділяють, залежно від природи вихідної речовини та кінцевого продукту реакції, на такі групи: реакції полімеризації ациклічних дієнів (ADMET-реакції); крос-метатезису (CM-реакції); реакції єнін-метатезису (EM-реакції); реакції із закриттям циклу (RCM-реакції); реакції крос-метатезису із відкриттям циклу (ROCM-реакції); реакції полімеризації з відкриттям циклу (ROMP-реакції). Слід зазначити, що найбільше практичне застосування в органічному синтезі набули реакції метатезису із закриттям циклу та крос-метатезису.

На сьогодні не існує єдиної думки щодо механізму реакцій метатезису, але у 1971 році запропоновано схему перетворень, що відбуваються у реакції

метатезису із закриттям циклу на прикладі діалілмалонового естеру з використанням бісфосфінового каталізатора Граббса [23]:

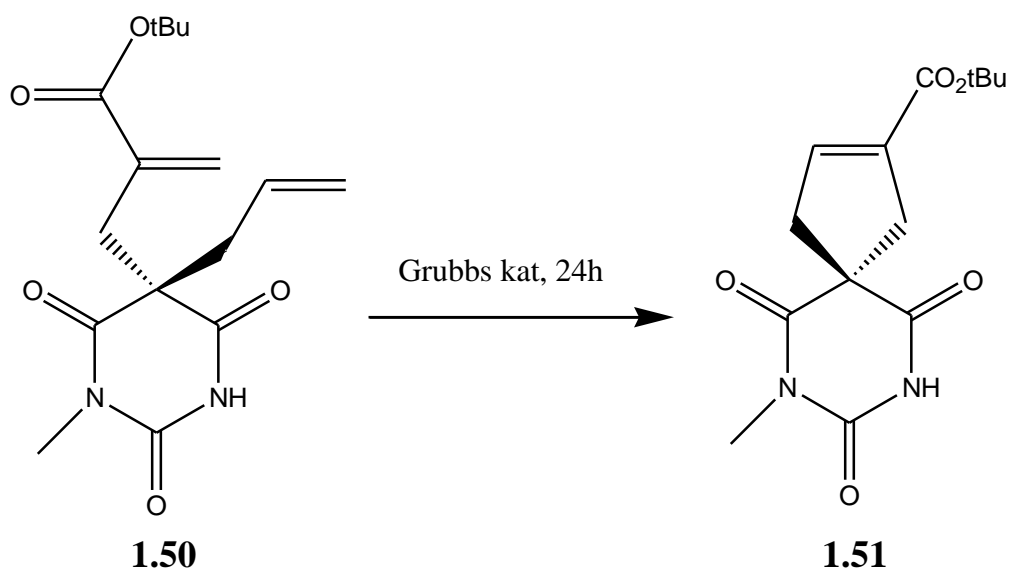


1.4. 1. Метатезис із закриттям циклу, як метод одержання спіропіримідинтріонів

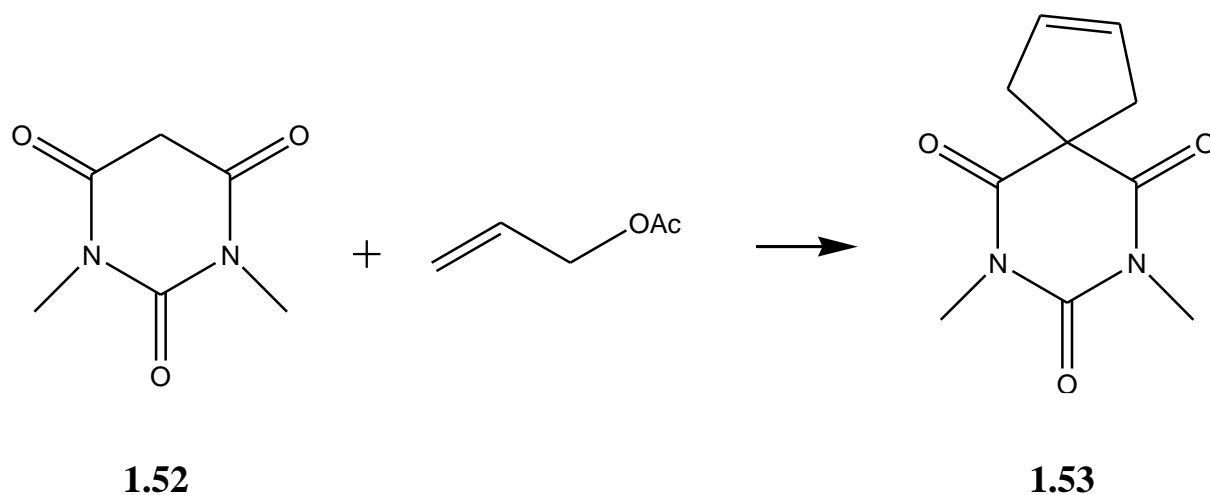
Ця реакція має декілька механізмів: крос-метатезис, метатезис, що приводить до закриття циклу, а також метатезис із відкриттям циклу:

Оскільки нашою метою є одержання спіроциклічних систем, то логічно, що ми будемо застосовувати метатезис із закриттям циклу (RCM). Цей метод дозволяє отримати спіропохідні, які важко, а інколи практично неможливо, отримати класичними методами.

За допомогою реакції метатезису із закриттям циклу автори [23] вперше синтезували зі піримідинтріону **1.50** спіропіримідинтріон **1.51**. Як каталізатор використано каталізатор Граббса, реакцію проводили 24 години при температурі 40 °С. Вихід становив 61%:

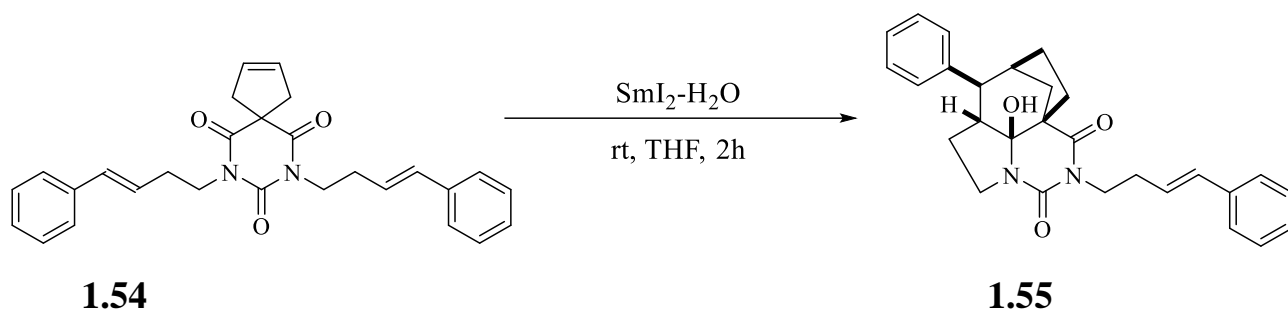


Авторами [24] з диметилтріону **1.52** одержано 5-пентендиметилпіримідинтріон **1.53** за допомогою RCM-реакції в присутності $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, натрій гідриду та катализатору Граббса II (7,5 мол %):

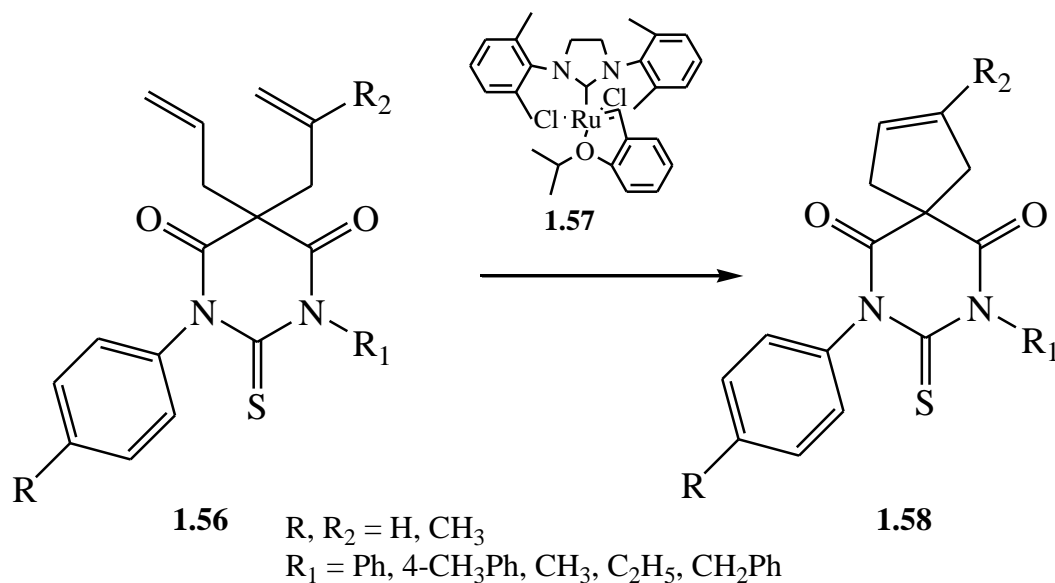


Рутенійкарбенові комплекси також розглядаються в якості катализаторів для реакції метатезису [25]. Їх використання збільшує вихід спіропіримідинтріонів до 90%.

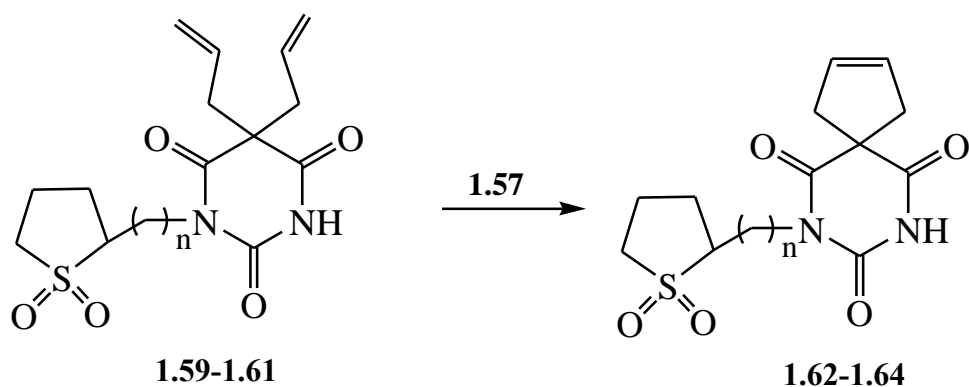
Конденсовані спіроалкенільні похідні піримідинтріону **1.55** одержано зі спіроалкенільного похідного піримідинтріону **1.54** авторами [26] за допомогою RCM-реакції. В якості розчинника використано ТГФ, а як катализатор – SmI_2 , який можна використовувати і в синтезі більш складніших гетероциклічних структур:



Конденсацією алілмалонової кислоти з *N*-арилзаміщеними тіосечовинами у присутності ангідриду ацетатної кислоти чи ацетилхлориду авторами [27] синтезовано серію 5-алілзаміщених 2-тіопіримідиндіонів. Подальше алкілування алілбромідом дозволило одержати 5,5-діалкенільні похідні, які реакціями метатезису із закриттям циклу перетворені на спіроанельовані *N*-арилзаміщені 2-тіопіримідин-4,6-діони:



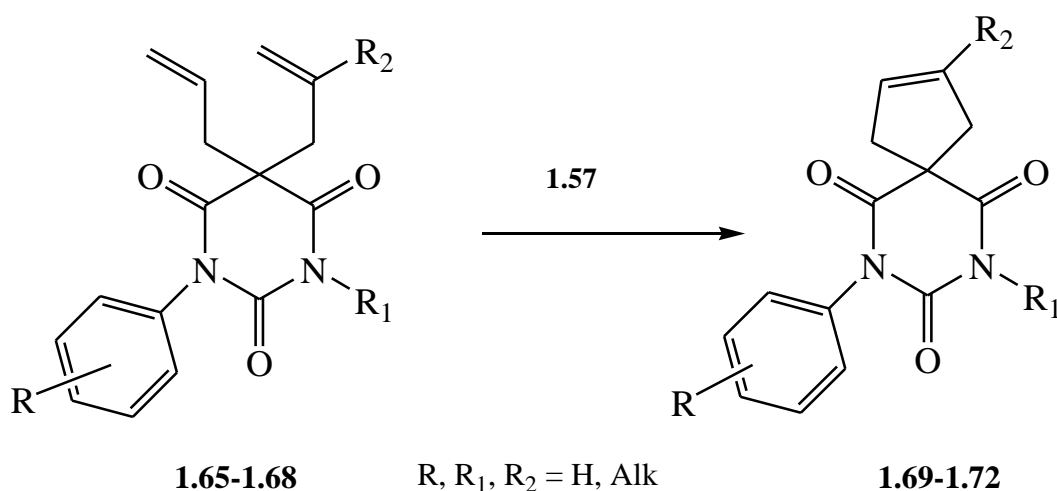
У роботі [28] описано синтез нових *N,N'*-дизаміщених 5-спіроциклопентен-3-іл 2,4,6-тригідропіримідинтріонів (**1.62–1.64**) реакціями метатезису з закриттям циклу (RCM) за схемою:



R = CH₃; C₂H₅; CH₂Ph; n = 0 (**1.59**, **1.62**); 1 (**1.60**, **1.63**); 2 (**1.61**, **1.64**).

Встановлено також, що для проведення RCM-реакції найбільш ефективним є імідазолійвмісний ізопропоксibenзиліденовий комплекс рутенію.

Авторами [29] реакціями метатезису із закриттям циклу синтезовано нові 5-спіро-N-арил-N'-алкіл-2,4,6-піримідинтріони:



Згідно також прогноз біологічної активності синтезованих речовин (**1.65–1.72**) за допомогою програми Prediction of Activity Spectra for Substances. Показано, що вони з високою ймовірністю можуть виявити інгібуючу дію на тестостерон-17β-дегідрогенази (НАДФ⁺), стимулювати функції нирок, інгібувати АТФази протеасоми та знайти застосування в якості протиекземних засобів.

Отже, спіроциклічні піримідинтріони можуть бути потенційними біологічно активними речовинами чи прекурсорами для пошуку фармацевтичних препаратів нового покоління.

Заключення. Постановка задачі

Аналіз літературних джерел з синтезу похідних піримідинтріонів свідчить, що для синтезу спіроциклічних піримідинтріонів класичними реакціями необхідні досить «жорсткі» умови. Тому дослідження реакцій метатезису для синтезу нових спіропіримідинтріонів є важливим аспектом не лише з наукової, а і з практичної точки зору.

Для досягнення мети кваліфікаційної роботи необхідно вирішити наступні задачі:

- дослідити хемометричними методами (PASS-прогноз, QSAR-аналіз) можливість використання піримідинтріонів в якості ніртогеновмісного гетероциклу, що містить Оксиген, або Сульфур, з'єднаний з гетероциклом;
- синтезувати вихідні речовини для проведення реакції метатезису;
- одержати каталізатори, що використовуються в реакції метатезису;
- синтезувати нові спіроциклопентенільні похідні піримідин-2,4,6-тріонів;
- фізико-хімічними методами (ТШХ, ПМР-спектроскопією, ¹³C ЯМР-спектроскопією та хромато-мас-спектрометрією) встановити чистоту, склад та будову синтезованих речовин;
- біохімічними методами (дослідження аналгетичної активності (*in vitro*), ліофільності, гострої токсичності) дослідити спіроциклопентенільні похідні піримідин-2,4,6-тріону;
- для проведення пошуку нових сульфуровмісних похідних урацилу здійснити PASS-прогноз у порівнянні з похідними, що містять Оксиген;
- дослідити залежність: «будова – активність» досліджуваних сполук;
- здійснити статистичну обробку даних з використанням параметричного критерію t-Стюдента.

РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

2.1. Матеріали

1. Кислота ацетатна – за ГОСТ 61-75;
2. Спирт метиловий – за ГОСТ 6995-77;
3. Спирт етиловий – за ТУ 6-09-402-87;
4. Тетрагідрофуран – НД;
5. Трициклогексилфосфін – 2622-14-2;
6. Рутеній (III) хлорид – 14898-67-0;
7. Дихлорометан – за чинною НД;
8. Дихлороетан – за чинною НД;
9. Вода дистильована (H₂O) – за ГОСТ 6709-72;
10. Аргон (Ar) – за ГОСТ 10157-79;
11. 2-Пропін-1-ол – 107-19-7;
12. Диклофенак натрію – за НД
13. Фізіологічний розчин «Твін 80» – за ГОСТ 32770–2014
14. Бензоїлхлорид – за ТУ 2477-120-05757587-96
15. 4-Метилбензоїлхлорид НД
16. 2-Хлорбензоїлхлорид – НД
17. 2-Флуоробензоїлхлорид – за НД
18. 4-Флуоробензоїлхлорид – за НД
19. *N,N*-діетиланілін – за ГОСТ 2168-83
20. Бензен – за ГОСТ Р 58415-2019
21. Ацетонітрил – за ГОСТ 11097-86
22. Натрій гідроксид – за ГОСТ Р 55064-2012
23. Дихлоретан за ГОСТ 1942-86
24. Толуен – за ГОСТ 5789-78
25. Силікагель – за ГОСТ 3956-76
26. Гексан – за ТУ 2631-158-44493179-13
27. Етилацетат – ГОСТ 8981-78
28. Вугілля активоване – за чинною НД;

2.2. Методи підтвердження структури синтезованих речовин та контролю реакцій

Спектри ЯМР на ядрах ^1H та ^{13}C знімали на приладі Bruker AVANCE DRX-500 (робоча частота 500 і 125 МГц відповідно) в CDCl_3 , DMSO-d_6 , внутрішній стандарт ТМС. Для роботи зі Спектрами ЯМР використовували комп'ютерну програму - ADVASP analyzer. Елементний аналіз проведено в аналітичній лабораторії ІБОНХ НАНУ. Температури топлення продуктів реакцій було визначено за допомогою приладу Кофлера. Контроль перебігу реакцій визначали методом тонкошарової хроматографії на хроматографічних пластинках Silica gel 60 F₂₅₄ (0,063-0,200 mm) (Merck), очищення речовин за допомогою колонкової хроматографії проводили на носії силікагелі Silica Gel 60 (0,040-0,063 mm) (Merck).

Гостру токсичність спіро-анельованих тріоксопіримідинів вивчено з використанням віртуального методу QSAR-аналізу за методологією комп'ютерної розробки QuS, та експериментальним шляхом на ссавцях (мишах).

2.3. ^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопія

Спектри ^1H та ^{13}C ЯМР виміряні на приладі Varian Unityplus 400 (робоча частота відповідно 400 та 100 МГц, внутрішній стандарт — ТМС)

Положення сигналу в спектрах ЯМР характеризують хімічним зрушенням їх щодо еталонного сигналу. В якості останнього в ЯМР ^1H і ^{13}C застосовують тетраметилсілан $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ (ТМС). Одиницею хімічного зсуву є мільйонна частка (М.Д.) частоти приладу. Якщо прийняти сигнал ТМС за 0, а зсув сигналу в слабке поле вважати позитивним хімічним зрушенням, то ми отримаємо так звану шкалу δ . Якщо резонанс тетраметилсілана прирівняти 10 М.Д. і звернути знаки на протилежні, то результуюча шкала буде шкалою τ , практично не використовується в даний час. Якщо спектр речовини занадто склад-

ний для інтерпретування, можна скористатися Квантовохімічні методами розрахунку констант екранування і на їх підставі співвіднести сигнали [30-34].

2.4.QSAR аналіз

Застосовуються для прогнозування біологічних властивостей нових сполук. Кількісний аналіз взаємозв'язку структура-активність (Quantitative Structure-Activity Relationship)(QSAR) - це метод розробки лікарських засобів на основі ліганду, QSAR ефективний метод побудови математичних моделей, який намагається знайти статистично значущу кореляцію між хімічною структурою та властивостями (активні, неактивні, токсичні, нетоксичні та ін.) з використанням регресійних та класифікаційних методів [3, 35-38].

Моделі QSAR можуть бути використані як для ідентифікації, так і для оптимізації хімічної структури та властивостей. QSAR представляє економічний та відносно легкий спосіб отримання сполук із бажаними біологічними властивостями. Отже, QSAR широко застосовується у галузях промисловості, університетах та дослідницьких центрах [37].

Методика застосування QSAR складається з декількох етапів[39]:

- Інтегрування та видалення або виправлення суперечливих даних
- Ідентифікація хімічних сполук з імовірною активністю щодо обраних кінцевих точок із хімічних бібліотек
- Скорочення великої кількості сполук до меншої, які потім будуть перевірені експериментально.

Особливості програми QSAR полягають у наступному: застосування наборів емпіричних правил (наприклад правила Ліпінського [38]), обмеженні хімічної схожості на основі інших фільтрів (токсикологічні та фармакокінетичні) та хімічній доцільності та / або можливості придбання.

Експериментальна перевірка обчислювальних структур не є частиною методології QSAR. Це виконується як останній крок. Після експериментальної валідації може бути проведена багатопараметрична оптимізація з прогнозами QSAR селективності та фармакокінетичних параметрів. Ця інформація є вирішальною для проектування оптимізованих серій сполук, з метою знаходження властивостей та структури, для створення нової серії цільових сполук і їх оцінка *in vivo*[40, 41].

2.5. Експериментальне дослідження аналгетичної активності

Нами досліджена [3] аналгетична активність сполук (3.4–3.6). Визначення аналгетичної активності здійснено на безпородних щурах-самцях масою 200-240 г з розрахунку по 5 тварин на кожну тест-речовину та еталон, а також 10 щурів – на контрольну групу. Дослідження проведено в лабораторії біотехнології фізіологічно активних сполук біологічного факультету Запорізького національного університету. Піддослідних тварин, що отримані з ПП «Біомодельсервіс», утримували на стандартному харчовому раціоні з їжею та водою *ad libitum* [42].

Моделювання аналгетичної активності здійснювали з використанням моделі оцтовокислих «корчів» після введення тваринам ізотонічного розчину натрій хлориду (контрольна група) або тонко дисперсну водну суспензію у дозі 0,05 LD₅₀ (тест-речовини), чи 0,50 мг на 10 г маси тіла тварини лікарського засобу «Анальгін» (препарат порівняння). Через 30 хвилин після застосування зазначених речовин викликали оцтовокислі «корчі» внутрішньоочеревинним введенням розчину 0,6%-ної ацетатної кислоти (0,1 мл/10 г маси тіла). Підрахунок кількості «корчів» здійснювали через 15 хвилин після введення ацетатної кислоти. За показник аналгетичної дії брали зниження кількості корчів по відношенню до контролю [39]. Статистичну обробку даних проводили з використанням параметричного критерію t-Стьюдента. Достовірними вважали відмінності з рівнем значущості понад 95% ($p < 0,05$).

Досліджувані речовини вводили внутрішньошлунково в дозі 0,05 LD₅₀ у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, що стабілізується твіном-80 за допомогою зонду в об'ємі 0.3 мл за 30 хв до введення подразника (розчину оцтової кислоти). Дані дози були еквімолярні ефективній дозі препарату порівняння – диклофенаку натрію (ED₅₀ = 8.0 мг/кг). Контрольній групі тварин вводили ізотонічний розчин хлориду натрію та твін-80. Обезболювальну активність визначали за зменшенням кількості «судом» у дослідній групі тварин, порівнюючи з контрольною, та обчислювали у відсотках за формулою:

$$AA = \frac{C_K - C_D}{C_D} \times 100 \%,$$

де *AA* – анальгетична активність у %; *C_K* – середня кількість «судом» у контрольній групі, *C_D* – середня кількість «судом» у дослідній групі.

2.6. Експериментальне дослідження гострої токсичності

Експериментальні дослідження було проведено на 50 білих мишах вагою 16–24 г, що отримані з розплідника ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України» (м. Київ) [3]. Миші утримувалися на стандартному раціоні харчування віварію [42]. Речовини вводили внутрішньоочеревинно у вигляді тонкої водної суспензії, яку стабілізували фізіологічним розчином в об'ємі не більше 1 мл. Контрольній групі тварин вводили також фізіологічний розчин «Твін 80» в аналогічному об'ємі, що і досліджуваним групам. Кожна група містила 5 мишей. За мишами вели спостереження на протязі 2-х діб після введення речовин. Протягом досліджуваного часу спостерігали за поведінкою тварин, станом їх шкіри та слизових оболонок, нервовою збудливістю, кількістю живих і загиблих тварин. Середньолетальні дози (LD₅₀) визначали за методом В. Прозоровського [40].

Утримання та роботу з тваринами проведено відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», які узгоджуються

з положеннями «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших дослідних цілях» [42].

2.7. Тонкошарова хроматографія

Тонкошарова хроматографія або скорочено - ТШХ - являє собою хроматографічний аналіз складних твердих і рідких сумішей, в основі якого лежить різний розподіл поділюваних речовин між шаром, що сорбує і рухомою фазою. За рахунок цього розподілу, речовини, за один і той же час, зміщуються на різні відстані. Цей метод відрізняється підвищеною чутливістю і надає великі можливості для дослідження і поділу багатоконпонентних сумішей. Як устаткування для проведення аналізу за допомогою ТШХ використовується обладнання, яке представлено на рис. 2.1 [43].



Рисунок 2.1. Тонкошарова хроматографія

2.8. Колонкова хроматографія

Спосіб розділення рідких або твердих сумішей, що базується на різній взаємодії речовин стосовно рухомої та нерухомої фаз. Чим краще досліджується речовина взаємодіє з нерухомою фазою тим повільніше вона виходить з колонки [43].

Типовий прилад для колонкової хроматографії наведений на рис. 2.

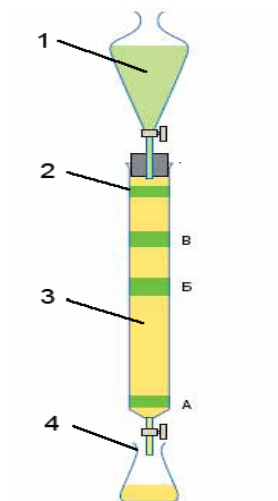


Рисунок 2. Хроматографічна колонка

1 – воронка з рухомою фазою (елюентом), 2 – колонка,
3 – сорбент, 4 – колба (приймач фракцій)

Отже, використані матеріали і методики дозволили синтезувати нові спіроциклічні піримідинтріони та дослідити їх деякі фізико-хімічні та біологічні властивості, що описані у розділі III.

РОЗДІЛ III. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НІТРОГЕНО- ТА СУЛЬФУРОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ РЕАКЦІЯМИ МЕТАТЕЗИСУ

Пошук та синтез нових спіроциклічних молекул на сьогоднішній день є досить актуальним напрямком у сучасній органічній хімії, адже багато сполук зі спіроанельованою системою природного та синтетичного походження мають широкий спектр біологічної активності і використовуються в медичній хімії та біотехнології. Піримідинтріоновмісні сполуки, в свою чергу, є досить важливим класом органічних речовин, які мають застосування, переважно, при лікуванні неврологічних захворювань, [44], а також як противірусні, антифунгіцидні, антиконвульсантні та протипухлинні препарати [45-47]. Серед спіро-анельованих тріоксопіримідинів відомі речовини з антиоксидантною дією [48] та аналгетичною активністю [49]. Окрім того, спірозаміщення у положенні **5** піримідинтріонового кільця в деяких випадках підвищує терапевтичний індекс порівняно з лінійними аналогами, що є досить важливим чинником при впровадженні нових речовин у фармацевтичну індустрію [50, 51]. Зважаючи на це, пошук та одержання нових спіропіримідинтріонових похідних є перспективним та актуальним напрямком в сучасному органічному синтезі.

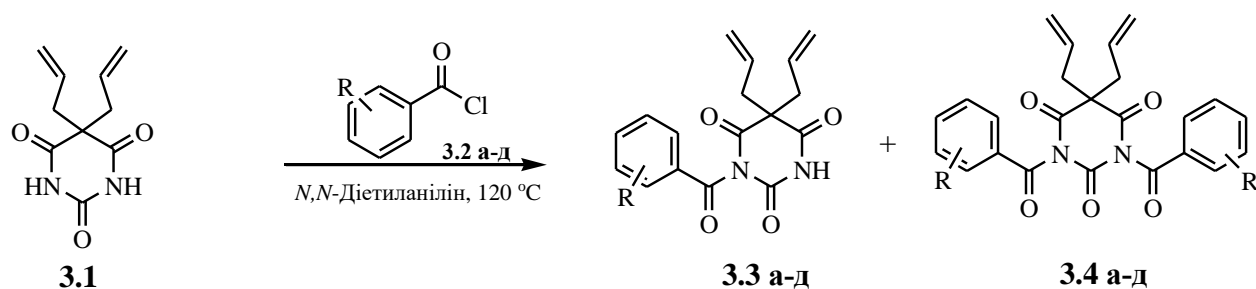
3.1. Вихідні речовини для реакції метатезису

Як встановлено раніше [48], застосування піридину в якості органічної основи викликає неселективне ацилування 2,4,6-піримідинтріонового циклу, тому відокремлення моно- та дибензоїлзаміщених продуктів реакції один від іншого, як правило, не лише ускладнює процес синтезу, а й погіршує вихід цільових продуктів.

Нами встановлено [3, 29, 52], що при взаємодії піримідин-2,4,6-тріону (**3.1**) з 10% надлишком відповідних хлороангідридів бензойних кислот (**3.2 а-**

д) в присутності 20% надлишку *N,N*-діетиланіліну без додаткових органічних розчинників утворюються 1-бензоїлзаміщені похідні 5,5-діаліл-2,4,6-піримідинтріону (**3.3 а-д**), з досить високими виходами та низькою кількістю побічних домішок. Саме, використання діетиланіліну, як досить м'якої та слабшої за піридин основи, дозволило проводити ацилювання в одне NH-положення піримідинового циклу, хоча в багатьох випадках спостерігався незначний вміст продуктів дизаміщення (**3.4 а-д**).

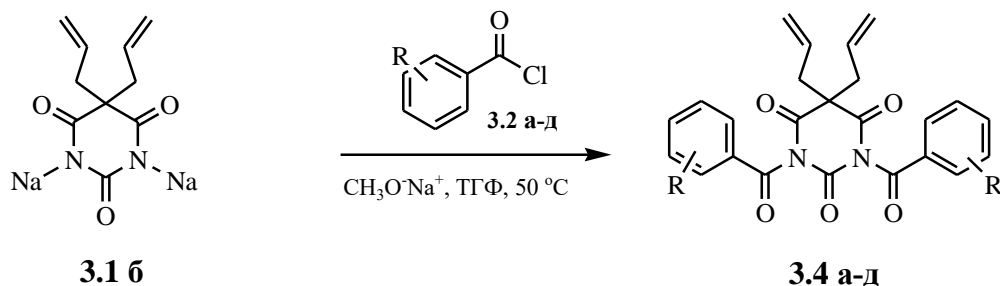
Слід відмітити, що вищезазначені реакції відбувались за температури 120 °С впродовж 7–8 годин, а виділені з реакційної суміші продукти реакції (**3.3 а-д**) та (**3.4 а-д**) були доочищені перекристалізацією з етанолу. Виходи цільових монобензоїлзаміщених піримідин-2,4,6-тріонів (**3.3 а-д**) становлять від 58 до 75%:



де R: H (а); 4-CH₃ (б); 2-Cl (в); 2-F (г); 4-F (д)

Синтез дибензоїлзаміщених похідних 2,4,6-тріоксопіримідину (**3.4 а-д**) було здійснено реакцією 25% надлишку відповідних бензоїлхлоридів (**3.2 а-д**) з динатрієвою сіллю вихідного піримідину (**3.1 б**) схема 22.

Нами доведено, що використання катіону лужного металу значно підвищує нуклеофільність атомів Нітрогену у піримідин-2,4,6-тріоновому циклі, тому введення ацильних замісників відбувається значно легше і повніше, а наявність вихідного матеріалу або спів-продукту монозаміщення спостерігалось лише в деяких випадках та в слідових кількостях. Власне, динатрієву сіль діалілзаміщеного піримідин-2,4,6-тріону (**3.1 б**) було одержано при взаємодії двох еквівалентів натрій метилату в сухому спирті з подальшим вакуумним випаровуванням метанолу та осушуванням при низькому тиску впродовж 10 годин.



де R: H (а); 4-CH₃ (б); 2-Cl (в); 2-F (г); 4-F (д)

Реакції ацилування проводились в сухому тетрагідрофурани за температури 50 °С впродовж 5–7 годин. Контроль за перебігом реакцій утворення сполук (**3.3 а-д**) та (**3.4 а-д**) здійснювався методом тонкошарової хроматографії із застосуванням в якості елюента суміші бензен–ацетонітрил (4 : 1). Цільові дибензоїлзаміщені похідні 2,4,6-тріоксопіримідину (**3.4 а-д**) відділяли від домішок та побічних спів-продуктів обробкою реакційної маси розчином натрій гідроксиду та подальшою перекристалізацією з етанолу. Виходи дизаймічених похідних 2,4,6-тріоксопіримідину (**3.4 а-д**) становлять 64–81%.

Отже, вихід продукту реакції суттєво залежить як від реагентів, так і температури реакції.

Усі синтезовані сполуки (**3.3 а-д**) та (**3.4 а-д**) є білими кристалічними речовинами, які не чутливі до вологи, не розкладаються на повітрі і тому можуть зберігатися при нормальних умовах впродовж тривалого часу.

Будову та хімічну чистоту синтезованих сполук (**3.3 а-д**) та (**3.4 а-д**) доведено елементним аналізом (табл. 3.1.) та спектроскопією ЯМР на ядрах Гідрогену та Карбону (табл.3. 2.).

Таблиця 3.1
Елементний аналіз та T_{пл.} сполук (**3.3 а-д**) та (**3.4 а-д**).

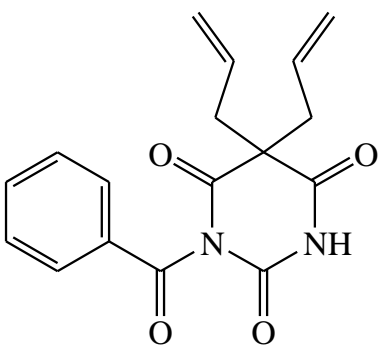
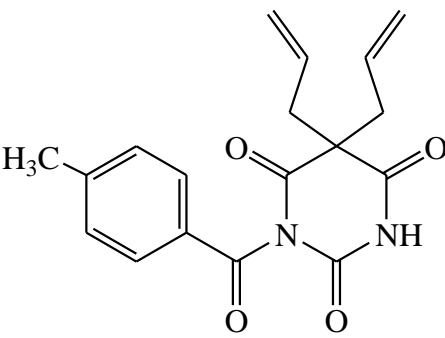
№ спол.	T _{пл.} , °С	Брутто-формула	M _r	Знайдено, %			Розраховано, %		
				С	Н	N	С	Н	N
3.3 а	147–149	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₄	312.32	65.27	5.20	8.89	65.38	5.16	8.97
3.3 б	179–181	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄	326.35	66.29	5.50	8.63	66.25	5,56	8.58

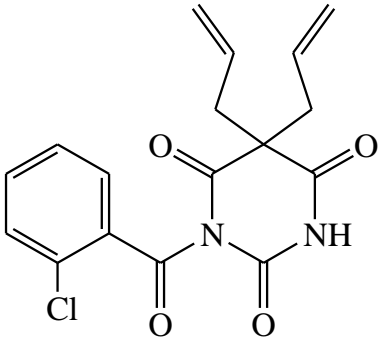
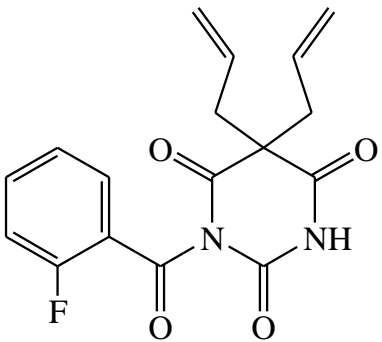
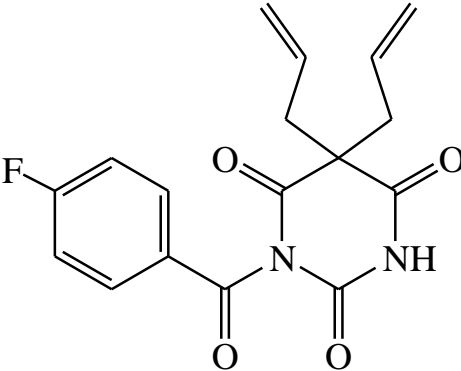
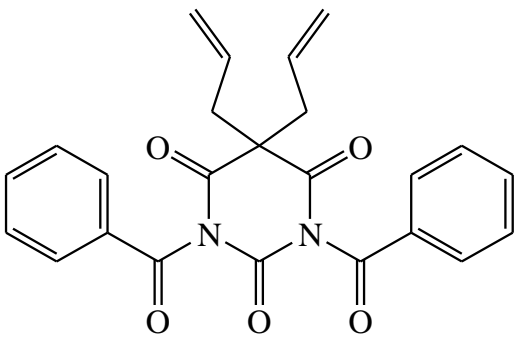
3.3 в	156–158	$C_{17}H_{15}ClN_2O_4$	346.76	58.79	4.28	8.09	58.88	4.36	8.01
3.3 г	139–141	$C_{17}H_{15}FN_2O_4$	330.31	61.90	4.49	8.42	61.82	4.58	8.48
3.3 д	161–163	$C_{17}H_{15}FN_2O_4$	330.31	61.75	4.50	8.56	61.82	4.58	8.48
3.4 а	169–171	$C_{24}H_{20}N_2O_5$	416.43	69.17	4.75	6.78	69.22	4.84	6.73
3.4 б	178–180	$C_{26}H_{24}N_2O_5$	444.17	70.19	5.49	6.23	70.26	5.44	6.30
3.4 в	141–143	$C_{24}H_{18}Cl_2N_2O_5$	485.32	59.36	3.70	5.84	59.40	3.74	5.77
3.4 г	180–182	$C_{24}H_{18}F_2N_2O_5$	452.41	63.79	3.95	6.10	63.72	4.01	6.19
3.4 д	172–174	$C_{24}H_{18}F_2N_2O_5$	452.41	63.79	3.95	6.10	63.72	4.01	6.19

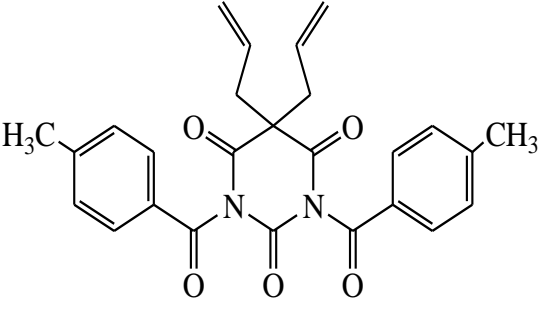
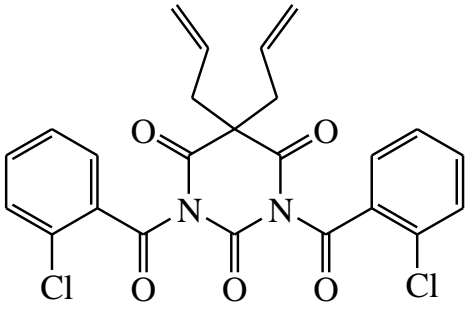
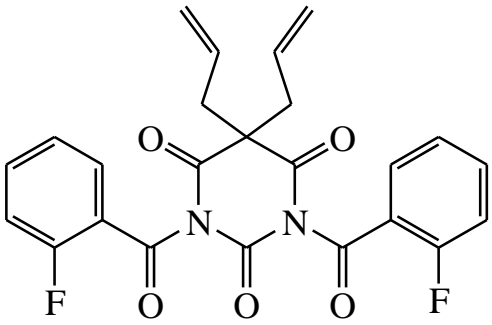
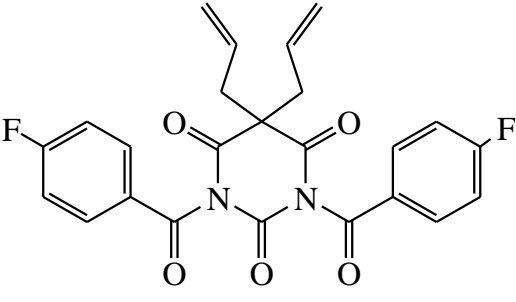
Відповідно до табл. 3.1 синтезовані сполуки за $T_{пл}$ та елементним аналізом є хімічно чистими речовинами.

Таблиця 3.2.

ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.ч.; J, Гц) та ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.ч.) сполук **(3.3 а-д)** та **(3.4 а-д)**

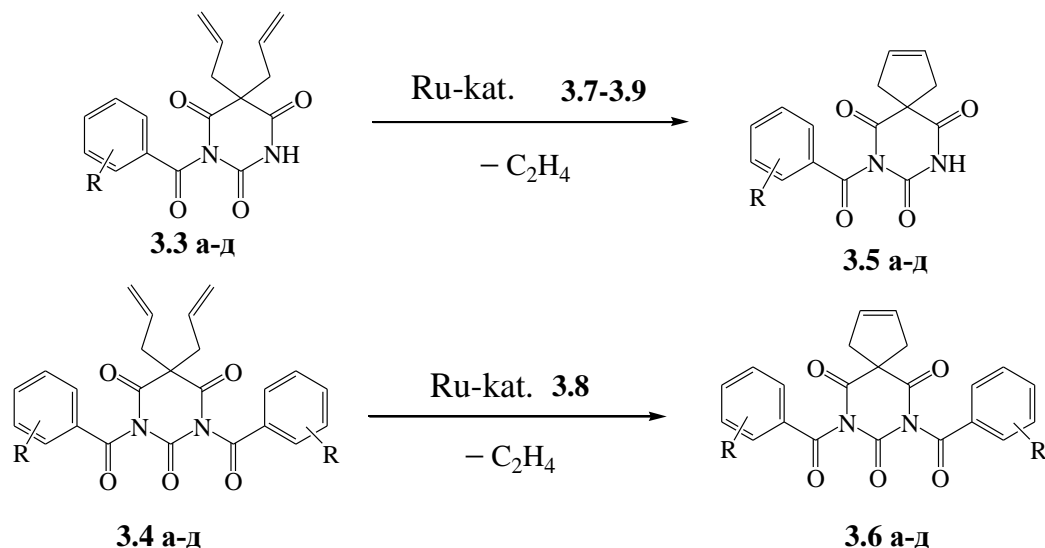
№ спол.	Структура молекули	ЯМР ^{13}C та ЯМР 1H спектри
3.3 а		<p>ЯМР 1H: 8.46 (с, 1H), 7.89 (д, J = 7.8, 2H), 7.68 (т, J=7.8, 1H), 7.49 (т, J = 7.8, 2H), 5.77 (м, 2H), 5.26 (м, 4H), 2.79 (д, J = 7.6, 4H).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 170.6, 170.3, 166.7, 147.5, 135.5, 131.0, 130.6, 130.1, 129.1, 121.9, 57.9, 42.0</p>
3.3 б		<p>ЯМР 1H: 8.71 (с, 1H), 8.79 (д, J = 6.8, 2H), 7.30 (д, J = 6.8, 2H), 5.76 (м, 2H), 5.27 (м, 4H), 2.80 (д, J = 5.6, 4H), 2.44 (s, 3H).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 170.7, 170.4, 166.6, 147.8, 146.9, 130.8, 130.3, 129.8, 128.4,</p>

		121.6, 57.8, 42.2, 21.8
3.3 в		<p>ЯМР ^1H: 8.76 (с, 1H), 7.71 (д, $J = 6.5$, 1H), 7.48 (м, 2H), 7.34 (т, $J = 6.5$, 1H), 5.69 (м, 2H), 5.18 (м, 4H), 2.75 (д, $J = 7.5$, 4H).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 170.4, 170.1, 164.7, 147.2, 134.6, 134.5, 132.4, 131.7, 130.9, 130.0, 127.1, 121.6, 57.5, 42.4</p>
3.3 г		<p>ЯМР ^1H: 8.70 (с, 1H), 7.71 (д, $J = 7.7$, 1H), 7.58 (м, 1H), 7.49 (м, 1H), 7.39 (м, 1H), 5.76 (м, 2H), 5.28 (м, 4H), 2.81 (д, $J = 7.8$, 4H).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 170.8, 170.2, 166.0, 147.5, 133.1, 130.7, 130.0, 126.1, 122.4, 122.0, 121.3, 117.3, 57.9, 42.6</p>
3.3 д		<p>ЯМР ^1H: 8.55 (с 1H), 7.91 (м, 2H), 7.15 (м, 2H), 5.72 (м, 2H), 5.24 (м, 4H), 2.77 (м, 4H).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 170.8, 170.4, 166.3, 147.6, 133.5, 133.4, 130.1, 127.5, 121.8, 116.7, 57.8, 42.5</p>
3.4 а		<p>ЯМР ^1H: 7.91 (д, $J = 7.8$, 4H), 7.66 (т, $J = 7.8$, 2H), 7.49 (т, $J = 7.8$, 4H), 5.91 (м, 2H), 5.47 – 5.23 (м, 4H), 2.87 (д, $J = 7.6$, 4H).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 170.2, 166.7, 147.2, 135.6, 130.9, 130.7, 130.3, 129.2, 122.3, 58.6, 42.9</p>

3.4 б		<p>ЯМР ^1H: 7.94 (д, $J = 7.8$, 4H), 7.48 (д, $J = 7.8$, 4H), 5.84 (м, 2H), 5.41 – 5.19 (м, 4H), 3.32 (с, 6H), 2.85 (д, $J = 7.4$, 4H).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 170.3, 167.3, 148.1, 147.7, 131.2, 131.1, 130.8, 128.3, 122.1, 57.4, 41.2, 21.9</p>
3.4 в		<p>ЯМР ^1H: 8.00 (д, $J = 6.8$, 2H), 7.60 (т, $J = 6.8$, 2H), 7.06 (т, $J = 6.8$, 2H), 7.00 (д, $J = 6.8$, 2H), 5.80 (м, 2H), 5.25 (м, 4H), 2.81 (д, $J = 7.5$, 2H).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 170.5, 166.3, 147.8, 133.6, 131.0, 130.3, 127.1, 122.4, 122.0, 121.3, 117.0, 57.6, 42.3</p>
3.4 г		<p>ЯМР ^1H: 7.69 (м, 1H), 7.51 (м, 1H), 7.47 (м, 1H), 7.34 (м, 1H), 5.75 (м, 2H), 5.30 (м, 4H), 2.79 (д, $J = 7.8$, 4H). ЯМР ^{13}C: 170.6, 166.2, 147.7, 133.4, 130.8, 129.9, 126.3, 122.1, 121.9, 121.1, 117.1, 57.8, 42.5</p>
3.4 д		<p>ЯМР ^1H: 7.97 (м, 4H), 7.20 (м, 4H), 5.92 (м, 2H), 5.43-5.32 (м, 4H), 2.89 (д, $J = 5.2$, 4H).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 170.0, 168.1, 166.4, 147.1, 133.5, 130.3, 127.4, 122.4, 116.7, 58.1, 42.7</p>

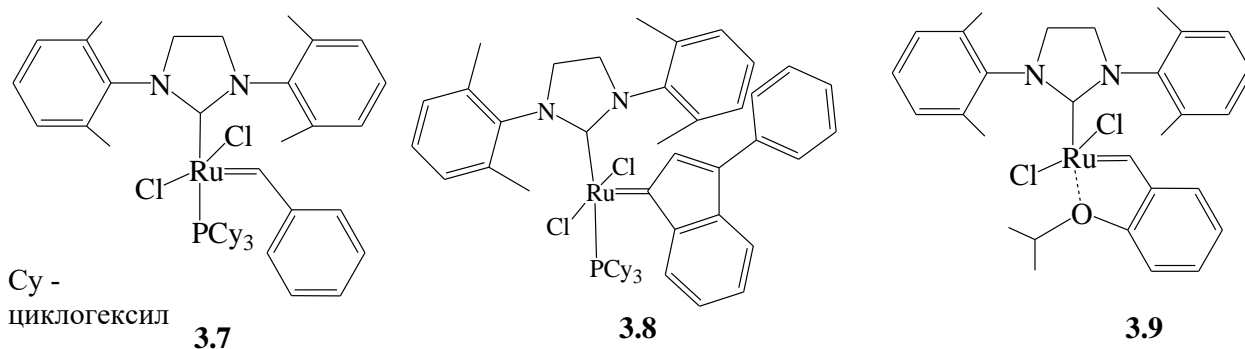
3.2. Синтез спіроциклопентенільних похідних піримідин-2,4,6-тріонів

Одержані моно- (3.3 а-д) та діалілзаміщені піримідин-2,4,6-тріони (3.4 а-д) були використані нами в реакції метатезису із закриттям циклу для одержання спіроциклопентенільних похідних (3.5 а-д) та (3.6 а-д) за загальною схемою:



де R: H (а); 4-CH₃ (б); 2-Cl (в); 2-F (г); 4-F (д);

Ru-kat.:



Зазначимо, що у роботі [28] показано можливість проведення реакції метатезису із закриттям циклу (RCM), яка відбувається з гарними виходами при використанні в якості каталізатора карбенових комплексів рутенію. Загалом, RCM спіроциклізація проходить доволі важко і потребує не лише підвищених температур, а й тривалі у часі синтезу. Тому для підвищення виходу продуктів реакції необхідно застосовувати каталізатори, що мають з довгий “час життя” активної 14-електронної компоненти рутенієвого комплексу. Слід зазначити, що комплекси рутенію, що містять N-гетероциклічний ліганд, ма-

ють підвищену термостабільність і здатні каталізувати RCM-реакції впродовж тривалого часу за високих температур [53]. Нами встановлено [3, 29, 52], що найбільш ефективними для реакцій спіроциклізації піримідин-2,4,6-тріонів є монофосфіновий каталізатор типу Граббса другого покоління (**3.7**) та безфосфіновий комплекс третього покоління Ховейди-Граббса (**3.9**), які використовувалися раніше для одержання похідних тіопіримідин-4,6-діонів [27, 28, 52-55].

Нами досліджено ефективність використання трьох типів рутенієвих каталізаторів (**3.7**, **3.8** та **3.9**) в реакціях метатезису із закриттям циклу для діалілзаміщених бензоїлпіримідинтріонів (**3.3 а-д**) та (**3.4 а-д**) [3, 29, 52].

Встановлено, що при взаємодії 5,5-діаліл-1-бензоїлпіримідин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-тріону (**3.3 а**) в присутності рутенієвого каталізатора (**3.7**) конверсія у спіран зазначеної речовини не спостерігалася. Так, навіть при збільшенні концентрації (**3.7**) до 10 мольн. % і підвищенні температури до 60–65 °С у дихлороетані протягом 18 годин продукт реакції (**3.5 а**) не утворювався. Застосування безфосфінового комплексу (**3.9**) у кількості 10 мольн. % сприяло перетворенню сполуки (**3.3 а**) у відповідний продукт (**3.5 а**) впродовж 18 годин при застосуванні в якості розчинника дихлорометану.

При використанні ж *N*-гетероциклічного рутенійкарбенового каталізатора II покоління фенілінденіліденового типу (**3.8**) навіть у 2 мольн. % по відношенню до сполуки (**3.3 а**) відбувалася повна RCM спіроциклізація. Застосування цього каталізатора дозволила здійснити реакцію RCM у суміші дихлороетану та толуену в інертному середовищі за температури 70 °С впродовж 4 годин. Зважаючи на те, що каталізатор (**3.8**) є більш доступним з точки зору синтезу та дешевшим за комплекс (**3.9**), то інші продукти спіроциклізації (**3.5 б-д**, **3.6 а-д**) було одержано з використанням саме комплексу (**3.8**).

Проходження реакції метатезису спостерігали за допомогою тонкошарової хроматографії, а відділення від залишків каталізатора здійснювали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі із застосуванням в якості елюента суміші етилацетату та гексану.

Будову та хімічну чистоту синтезованих спіро-анельованих моно- (**3.5 а-д**) та дибензоїлзаміщених піримідин-2,4,6-тріонів (**3.6 а-д**) доведено елементним аналізом (табл. 3.3) та спектроскопією ЯМР на ядрах Гідрогену та Карбону (табл. 3.4).

Таблиця 3.3.

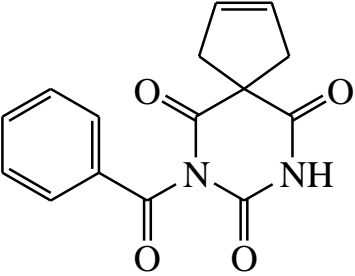
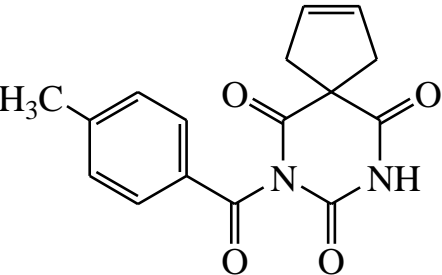
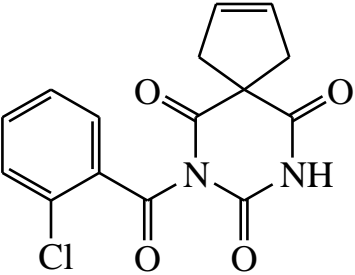
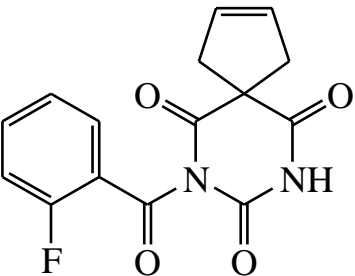
Елементний аналіз та $T_{пл.}$ сполук (**3.5 а-д**) та (**3.6 а-д**).

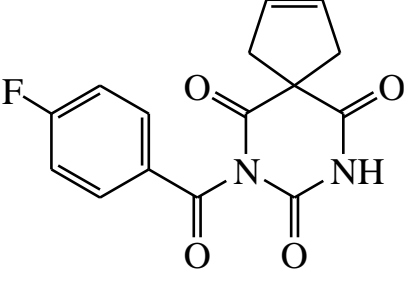
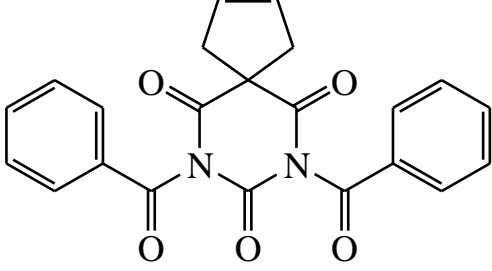
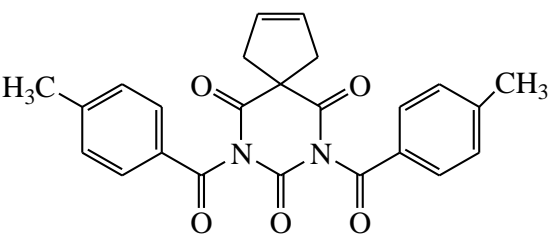
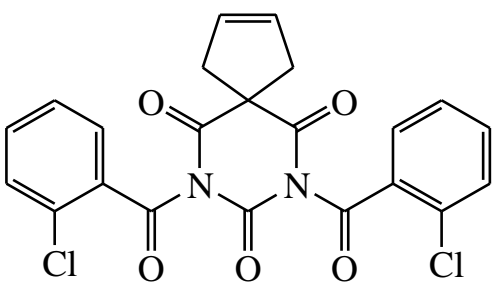
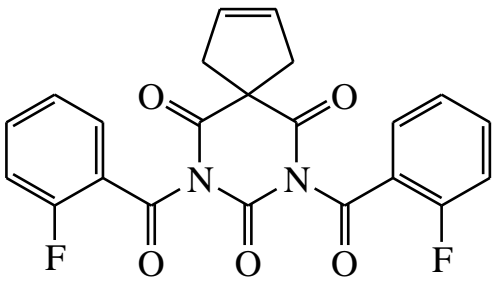
№ спол.	$T_{пл.}, ^\circ\text{C}$	Брутто-формула	M_r	Знайдено, %			Розраховано, %		
				C	H	N	C	H	N
3.5 а	184–186	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$	284.27	63.46	4.14	9.79	63.38	4.25	9.85
3.5 б	179–181	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$	298.29	64.37	4.70	9.32	64.42	4.73	9.39
3.5 в	169–171	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_4$	318.71	56.48	3.41	8.84	56.53	3.47	8.79
3.5 г	186–188	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_4$	302.26	59.67	3.59	9.22	59.61	3.67	9.27
3.5 д	177–179	$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_4$	302.26	59.56	3.63	9.21	59.61	3.67	9.27
3.6 а	190–192	$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$	388.37	68.09	4.08	7.17	68.04	4.15	7.21
3.6 б	184–186	$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$	416.43	69.28	4.79	6.70	69.22	4.84	6.73
3.6 в	158–160	$\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$	457.26	57.83	3.02	6.06	57.79	3.09	6.13
3.6 г	169–171	$\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$	424.35	62.21	3.39	6.56	62.27	3.33	6.60
3.6 д	186–188	$\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$	424.35	62.21	3.39	6.54	62.27	3.33	6.60

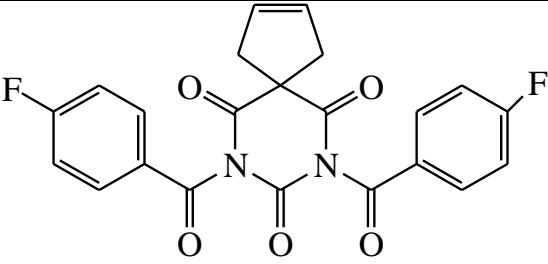
Відповідно до табл. 3.3 синтезовані сполуки (**3.5 а-д**) та (**3.6 а-д**) за $T_{пл.}$ та елементним аналізом є хімічно чистими речовинами.

Таблиця 3.4.

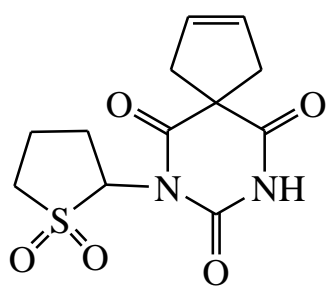
ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.ч.; J, Гц) та ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.ч.) сполук (3.5 а-д) та (3.6 а-д)

№ спол.	Структура молекули	ЯМР ^{13}C та ЯМР ^1H спектри
3.5 а		ЯМР ^1H : 11.70 (с, 1H), 8.17 (д, J = 7.7, 2H), 7.78 (т, J = 7.7, 1H), 7.60 (т, J = 7.7, 2H), 5.63 (с, 2H), 2.99 (м, 4H). ЯМР ^{13}C : 173.1, 173.0, 169.7, 149.8, 136.1, 132.0, 130.6, 129.6, 127.8, 55.4, 44.2
3.5 б		11.65 (с, 1H), 8.05 (д, J = 7.2, 2H), 7.41 (д, J = 7.2, 2H), 5.62 (с, 2H), 2.97 (м, 4H), 2.41 (с, 3H). ЯМР ^{13}C : 170.5, 170.4, 166.4, 147.4, 134.1, 130.6, 130.1, 128.4, 127.1, 55.0, 43.9, 21.9
3.5 в		ЯМР ^1H : 11.71 (с, 1H), 8.20 (д, J = 6.8, 1H), 7.68 (м, 2H), 7.51 (м, 1H), 5.61 (с, 2H), 2.94 (м, 4H). ЯМР ^{13}C : 172.7, 172.5, 166.7, 149.5, 135.6, 133.7, 133.1, 132.1, 131.4, 128.2, 127.9, 55.5, 43.9.
3.5 г		ЯМР ^1H : 11.71 (с, 1H), 7.99 (д, J = 7.8, 1H), 7.71 (т, J = 7.8, 1H), 7.32 – 7.02 (м, 2H), 5.63 (м, 2H), 3.10 – 2.80 (м, 4H). ЯМР ^{13}C : 172.7, 172.6, 168.3, 165.5, 149.2, 136.7, 133.9, 132.6, 128.2, 127.4, 116.8, 55.2, 44.1

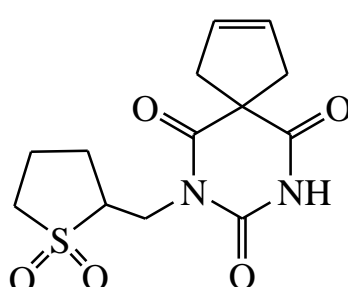
3.5 д		<p>ЯМР ^1H: 11.71 (с, 1H), 8.29 (м, 2H), 7.44 (т, $J = 8.8$, 2H), 5.63 (с, 2H), 2.92 (м, 4H).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 173.0, 172.9, 168.6, 165.8, 149.8, 134.3, 128.8, 127.9, 117.1, 55.4, 44.4</p>
3.6 а		<p>ЯМР ^1H: 8.25 (д, $J = 7.8$, 4H), 7.81 (т, $J = 7.8$, 2H), 7.70 (т, $J = 7.8$, 4H), 5.69 (с, 2H), 3.13 (с, 4H).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 173.1, 169.8, 149.7, 136.3, 132.2, 130.8, 129.9, 128.0, 55.3, 44.5</p>
3.6 б		<p>ЯМР ^1H: 7.85 (д, $J = 6.8$, 4H), 7.31 (д, $J = 6.8$, 4H), 5.69 (с, 2H), 3.29 (с, 4H), 2.42 (с, 6H).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 170.3, 166.4, 147.4, 147.1, 130.6, 130.1, 128.4, 127.1, 56.0, 43.9, 21.9</p>
3.6 в		<p>ЯМР ^1H: 8.04 (д, $J = 7.6$, 2H), 7.57 (т, $J = 7.6$, 2H), 7.06 (т, $J = 7.6$, 2H), 6.98 (д, $J = 7.6$, 2H), 5.68 (с, 2H), 3.21 (с, 2H).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 171.6, 166.8, 147.9, 146.3, 133.5, 130.7, 129.9, 126.5, 122.0, 121.6, 57.7, 42.7</p>
3.6 г		<p>ЯМР ^1H: 8.04 (м, 2H), 7.57 (м, 2H), 7.06 (м, 2H), 6.98 (м, 2H), 5.69 (с, 2H), 3.27 (с, 2H).</p> <p>ЯМР ^{13}C: 171.6, 166.8, 147.9, 146.3, 133.5, 130.7, 129.9, 126.5, 122.0, 121.6, 57.7, 42.7</p>

3.6 д		ЯМР ^1H : 7.89 (м, 4H), 7.31 (м, 4H), 5.70 (с, 2H), 3.29 (с, 4H). ЯМР ^{13}C : 170.4, 166.7, 166.4, 147. 130.6, 130.2, 128.4, 127.2, 56.1, 44.0
-------	---	--

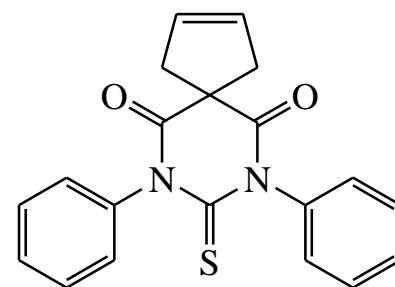
Для порівняння біологічної активності спіро-анельованих моно- (**3.5 а-д**) та дибензоїлзаміщених піримідин-2,4,6-тріонів (**3.6 а-д**), що містять у будові гетероциклу Нітроген та Оксисен, нами розглянуті також гетероциклічні системи, що містять, окрім зазначених елементів, також і Сульфур, а саме :



3.10



3.11



3.12

Ці сполуки синтезовані раніше [27, 28] у відділі №8 Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України під керівництвом завідувача відділу, к.х.н., ст.н.с. Кашковського В.І.

3.3. Експериментальна хімічна частина

Загальна методика одержання бензоїлзаміщених 5,5-діалілпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріонів (**3.3 а-д**). До 0.05 моль 5,5-діалілпіримідин-2,4,6-тріону (**3.1**) та 0.06 моль N,N-діетиланіліну додавали 0.055 моль відповідного бензоїлхлориду (**3.2 а-д**). Отриману суміш при перемішуванні нагрівали при 120 °С впродовж 8 годин. За перебігом реакції спостерігали за допомогою тонкошарової хроматографії. Після закінчення реакції суміш охолоджували, додавали сухий бензен та нагрівали при 80 °С впродовж 15-20 хвилин. Реакційну масу охолоджували до 30 °С відфільтровували, фільтрат випаровували при низькому тиску і залишок кристалізували з етилового спирту. Кристалічний

осад відфільтровували, промивали охолодженим етанолом та сушили на повітрі.

5,5-Діаліл-1-бензоїлпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон (3.3 а).

У плоскодонну колбу, що оснащена магнітним перемішувачем, додають 10,4 г (0.05 моль) 5,5-діалілпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріону (**3.1**), 9,6 мл 0.06 моль *N,N*-діетиланіліну та 6,4 мл (0.055 моль) бензоїлхлориду. Реакційну масу перемішують при 120 °С впродовж 8 годин. Контроль за перебігом реакції здійснювали методом тонкошарової хроматографії. Після закінчення реакції суміш охолоджують, додають сухий бензен та нагрівають до кипіння протягом 15-20 хвилин і охолоджують до 30 °С та упарюють розчинник. Залишок перекристалізують з етанолу. Кристалічний осад відфільтровують, промивають охолодженим етанолом та сушують на повітрі. Вихід сполуки (**3.3 а**) становить 61.0%.

5,5-Діаліл-1-(4-метилбензоїл)піримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон (3.3 б).

Аналогічно до сполуки (**3.3 а**) з 10,4 г (0.05 моль) 5,5-діалілпіримідинтріону (**3.1**), 9,6 мл 0.06 моль *N,N*-діетиланіліну та 8,5 г (0.055 моль) 4-метилбензоїлхлориду одержують (**3.3 б**). Вихід продукту становить 59.8%.

5,5-Діаліл-1-(2-хлорбензоїл)піримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон (3.3 в).

Аналогічно до сполуки (**3.3 а**) з 10,4 г (0.05 моль) 5,5-діалілпіримідинтріону (**3.1**), 9,6 мл 0.06 моль *N,N*-діетиланіліну та 6,98 мл (0.055 моль) 2-хлорбензоїлхлориду одержують (**3.3 в**). Вихід продукту становить 72.0%.

5,5-Діаліл-1-(2-флуоробензоїл)піримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон (3.3 г).

Аналогічно до сполуки (**3.3 а**) з 10,4 г (0.05 моль) 5,5-діалілпіримідинтріону (**3.1**), 9,6 мл 0.06 моль *N,N*-діетиланіліну та 6,4 мл (0.055 моль) 2-флуоробензоїлхлориду одержують (**3.3 г**). Вихід продукту становить 47.1%.

5,5-Діаліл-1-(4-флуоробензоїл)піримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон (3.3 д).

Аналогічно до сполуки **(3.3 а)** з 10,4 г (0.05 моль) 5,5-діалілпіримідинтріону **(3.1)**, 9,6 мл 0.06 моль *N,N*-діетиланіліну та 6,4 мл (0.055 моль) 4-флуоробензоїлхлориду одержують **(3.3 г)**. Вихід продукту становить 60.1%.

Загальна методика одержання 1,3-добензоїлзаміщених 5,5-діалілпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріонів (3.4 а-д). Для одержання динатрієвої солі 5,5-діалілпіримідин-2,4,6-тріону до 0.04 моль 5,5-діалілпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріону **(3.1)** додавали 0.08 моль натрій метилату з подальшим вакуумним висушуванням при 120 °С впродовж 3 годин.

У 0.04 моль сухої динатрієвої солі 5,5-діалілпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріону **(3.1)**, що утворилася, спочатку додавали 25 мл сухого ТГФ, а потім, при перемішуванні, 0.08 моль відповідного бензоїлхлориду **(3.2 а-д)** протягом 20 хвилин. Далі одержану суміш нагрівали до 60 °С впродовж 5-7 годин (контроль ТШХ). Розчинник випаровували і до залишку додавали 0.1 Н розчин натрій гідроксиду. Утворений осад відфільтровували, промивали холодною водою, перекристалізовували зі спирту та сушили на повітрі.

5,5-Діаліл-1,3-добензоїлпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон (3.4 а).

У плоскодонну колбу, що оснащена магнітним перемішувачем, додають 10,21 г (0.04 моль) сухої динатрієвої солі 5,5-діалілпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріону **(3.1)**, 25 мл ТГФ та по краплям 9,3 мл (0.08 моль) бензоїлхлориду. Реакційну масу перемішують за температури 60 °С впродовж 6 годин. Перебіг реакції здійснюють методом тонкошарової хроматографії. Після закінчення реакції розчинник упарюють і до залишку додають 0.1 Н розчин натрій гідроксиду до слабко лужної реакції. Утворений осад відфільтровують, промивають холодною водою та перекристалізовують з етанолу. Вихід сполуки **(3.4 а)** становить 41.8%.

5,5-Діаліл-1,3-біс(4-метилбензоїл)піримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон (3.4 б).

Аналогічно до сполуки **(3.4 а)** з 10,21 г (0.04 моль) сухої динатрієвої солі 5,5-діалілпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріону **(3.1)** у 25 мл ТГФ та 12,36 мл

(0.08 моль) 4-метилбензоїлхлориду одержують **(3.4 б)**. Вихід продукту становить 63.9%.

5,5-Діаліл-1,3-біс(2-хлоробензоїл)піримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон (3.4 в).

Аналогічно до сполуки **(3.4 а)** з 10,21 г (0.04 моль) сухої динатрієвої солі 5,5-діалілпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріону **(3.1)** у 25 мл ТГФ та 10,15 мл (0.08 моль) 2-хлорбензоїлхлориду одержують **(3.4 в)**. Вихід продукту становить 53.8 %.

5,5-Діаліл-1,3-біс(2-флуоробензоїл)піримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон (3.4 г).

Аналогічно до сполуки **(3.4 а)** з 10,21 г (0.04 моль) сухої динатрієвої солі 5,5-діалілпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріону **(3.1)** у 25 мл ТГФ та 9,31 мл (0.08 моль) 2-флуоробензоїлхлориду одержують **(3.4 г)**. Вихід продукту становить 57.1 %.

5,5-Діаліл-1,3-біс(4-флуоробензоїл)піримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріон (3.4 д).

Аналогічно до сполуки **(3.4 а)** з 10,21 г (0.04 моль) сухої динатрієвої солі 5,5-діалілпіримідин-2,4,6(1H,3H,5H)-тріону **(3.1)** у 25 мл ТГФ та 9,31 мл (0.08 моль) 4-флуоробензоїлхлориду одержують **(3.4 д)**. Вихід продукту становить 64.7 %.

Загальна методика одержання 5-спіроциклоалкенільних бензоїлзаміщених піримідин-2,4,6-тріонів реакцією метатезису із закриттям циклу. До розчину 0.002 моль відповідного діалілпіримідинтріону **(3.3 а-д)** чи **(3.4 а-д)** в системі розчинників дихлороетан-толуен (1:1) додавали 2-2.5 мольн. % рутенієвого комплексу **(3.8** або **3.9)**. Отриману суміш нагрівали в атмосфері аргону за температури 70–75 °С впродовж 4–5 годин. Потім розчинники випаровували при низькому тиску, а залишок очищали від каталізатора з використанням колонкової хроматографії на силікагелі із застосуванням суміші етилацетату та гексану як елюента. Після випаровування при низькому тиску продукт кристалізували з етанолу.

7-Бензоїл-7,9-діазаспіро[4.5]дец-2-ен-6,8,10-тріон (3.5 а).

А. У двухгорлий реактор, що оснащений магнітним перемішувачем, капіляром та газовідвідною трубкою, додають 0,63 г (0.002) моль 5,5-діаліл-1-

бензоїлпіримідин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-тріон (3.3 а), 10 мл суміші дихлороетану та толуену (1:1) та 10 мольн.% рутенієвого комплексу (3.7). Реакційну суміш в нагрівали в атмосфері аргону до 60–65 °С впродовж 18 годин. За даними тонкошарової хроматографії утворення продукту реакції (3.5 а) не відбулося.

Б. Відповідно до методики (А), але замість рутенієвого комплексу (3.7) використовують 10 мольн.% безфосфіновий комплекс (3.9) в дихлорметані. Реакційну суміш в нагрівали атмосфері аргону до 60–65 °С впродовж 18 годин. Потім дихлорметан випаровують при низькому тиску, а залишок очищають від каталізатора з використанням колонкової хроматографії на силікагелі з застосуванням в якості елюента суміш етилацетату та гексану. Одержаний продукт (3.5 а) перекристалізують з етанолу. Вихід становить 37.8%.

В. Відповідно до методики (Б), але замість рутенієвого каталізатора (3.9) використовують 2 мольн.% *N*-гетероциклічного рутенійкарбенового каталізатора фенілндениліденового типу (3.8) в суміші розчинників дихлороетан-толуен (1:1). Проходження реакції спостерігають за допомогою тонкошарової хроматографії, а відділення від залишків каталізатора здійснюють з використанням колонкової хроматографії на силікагелі із застосуванням в якості елюента суміші етилацетату та гексану. Вихід сполуки (3.5 а) становить 82.1%.

7-(2-Метилбензоїл)-7,9-діазаспіро[4.5]дец-2-ен-6,8,10-тріон (3.5 б).

За методикою (В) сполуки (3.5 а) з 0,65 г (0.002) моль 5,5-діаліл-1-(4-метилбензоїл)піримідин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-тріону (3.3 б) та 2 мольн.% каталізатора (3.8) у 10 мл суміші дихлороетану та толуену (1:1) одержано сполуку (3.5 б) з виходом 89.7%.

7-(2-Хлорбензоїл)-7,9-діазаспіро[4.5]дец-2-ен-6,8,10-тріон (3.5 в).

За методикою (В) сполуки (3.5 а) з 0,69 г (0.002) моль 5,5-діаліл-1-(2-хлорбензоїл)піримідин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-тріону (3.3 в) та 2 мольн.% каталізатора (3.8) у 10 мл суміші дихлороетану та толуену (1:1) одержано сполуку (3.5 в) з виходом 75.7%.

7-(2-Флуоробензоїл)-7,9-діазаспіро[4.5]дец-2-ен-6,8,10-тріон (3.5 з).

За методикою (В) сполуки (3.5 а) з 0,66 г (0.002) моль 5,5-діаліл-1-(2-флуоробензоїл)піримідин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-тріону (3.3 в) та 2 мольн.% каталізатора (3.8) у 10 мл суміші дихлороетану та толуену (1:1) одержано сполуку (3.5 г) з виходом 81.3%.

7-(4-Флуоробензоїл)-7,9-діазаспіро[4.5]дец-2-ен-6,8,10-тріон (3.5 д).

За методикою (В) сполуки (3.5 а) з 0,66 г (0.002) моль 5,5-діаліл-1-(4-флуоробензоїл)піримідин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-тріону (3.3 в) та 2 мольн.% каталізатора (3.8) у 10 мл суміші дихлороетану та толуену (1:1) одержано сполуку (3.5 д) з виходом 68.8%.

7,9-Дибензоїл-7,9-діазаспіро[4.5]дец-2-ен-6,8,10-тріон (3.6 а).

За методикою (В) сполуки (3.5 а) з 0,83 г (0.002) моль 5,5-діаліл-1,3-добензоїлпіримідин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-тріону (3.4 а) та 2 мольн.% каталізатора (3.8) у 10 мл суміші дихлороетану та толуену (1:1) одержано сполуку (3.6 а) з виходом 93.1%.

7,9-Біс(4-метилбензоїл)-7,9-діазаспіро[4.5]дец-2-ен-6,8,10-тріон (3.6 б).

За методикою (В) сполуки (3.5 а) з 0,89 г (0.002) моль 5,5-діаліл-1,3-біс(4-метилбензоїл)піримідин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-тріону (3.4 б) та 2 мольн.% каталізатора (3.8) у 10 мл суміші дихлороетану та толуену (1:1) одержано сполуку (3.6 а) з виходом 77.9%.

7,9-Біс(2-хлоробензоїл)-7,9-діазаспіро[4.5]дец-2-ен-6,8,10-тріон (3.6 в).

За методикою (В) сполуки (3.5 а) з 0,97 г (0.002) моль 5,5-діаліл-1,3-біс(2-хлоробензоїл)піримідин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-тріону (3.4 в) та 2 мольн.% каталізатора (3.8) у 10 мл суміші дихлороетану та толуену (1:1) одержано сполуку (3.6 а) з виходом 88.1%.

7,9-Біс(2-флуоробензоїл)-7,9-діазаспіро[4.5]дец-2-ен-6,8,10-тріон (3.6 г).

За методикою (В) сполуки (3.5 а) з 0,90 г (0.002) моль 5,5-діаліл-1,3-біс(2-флуоробензоїл)піримідин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-тріону (3.4 г) та 2 мольн.% каталізатора (3.8) у 10 мл суміші дихлороетану та толуену (1:1) одержано сполуку (3.6 а) з виходом 78.2%.

7,9-Біс(2-флуоробензоїл)-7,9-діазаспіро[4.5]дец-2-ен-6,8,10-тріон (3.6 д).

За методикою (В) сполуки (3.5 а) з 0,90 г (0.002) моль 5,5-діаліл-1,3-біс(4-флуоробензоїл)піримідин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-тріону (3.4 д) та 2 мольн.% каталізатора (3.8) у 10 мл суміші дихлороетану та толуену (1:1) одержано сполуку (3.6 а) з виходом 84.6 %.

3.4. Експериментальне дослідження аналгетичної активності

Результати експериментальних досліджень аналгетичної активності нових спіро-анельованих бензоїлзаміщених похідних піримідин-2,4,6-тріону (3.5–3.6) відображено в табл. 3.5.

Таблиця 3.5.

Аналгетична активність синтезованих сполук (3.5 а-д) та (3.6 а-д).

№ з/п	Речовина	LD ₅₀	Внутрішньоочеревинне введення, 1/10 LD ₅₀ (мг/кг)	Кількість корчів	Аналгетична активність, (%)
1	3.5а	898 ± 71	89	13.4 ± 3.4	33.66
2	3.5б	>1000	100	10.8 ± 2.1	46.53
3	3.5в	661 ± 64	66	8.6 ± 2.8	57,43
4	3.5г	>1000	100	6.3 ± 1.3	68.81
5	3.5д	770 ± 22	77	21.4 ± 2.5	-5,94
6	3.6а	>1500	150	15.4 ± 4.2	23.76
7	3.6б	>1000	100	6.8 ± 1.7	66.34
8	3.6в	>1000	100	8.4 ± 2.1	58.41
9	3.6г	>1000	100	7.7 ± 1.3	61.89
10	3.6д	525 ± 51	52	21.4 ± 4.1	-5,94
11	Анальгін	–	50	9.0 ± 1.5	55.45
12	Контроль	Вода	–	20.2±4,6	0

З одержаних експериментальних даних можна зробити висновок, що речовини 3.5 г, 3.6 б та 3.6 г виявляють виражену знеболювальну активність і за дієвим ефектом конкурують з препаратом групи піразолону «Анальгін», тоді як сполуки 3.5 б, 3.5 в та 3.6 в мають помірну, а 3.5 а, та 3.6 а – слабку аналгетичну дію. Сполуки 3.5 д та 3.6 д не виявили зазначеної активності. Слід

також зазначити, що анальгетична дія в ряду синтезованих речовин (**3.5 а-д**) та (**3.6 а-д**) спостерігається у тих моно- та дизаміщених спіропіримідинтріонів, у яких в *орто*-положенні знаходяться атоми галогенів. До того ж досить виражену активність встановлено у дибензоїльного спірану, в *пара*-положенні ацильного залишку якого знаходиться метильна група.

3.5. Комп'ютерне (методом QSAR-аналізу) та експериментальне дослідження гострої токсичності

Гостру токсичність синтезованих речовин було досліджено [3] віртуальним та експериментальним шляхами, а результати досліджень відображено в табл. 3.6.

Таблиця 3.6.

Гостра токсичність синтезованих сполук (**3.5 а-д**) та (**3.6 а-д**).

№	Сполука	TEST	GUSAR			Експериментальні дані, LD ₅₀ , мг/кг	Клас токсичності, ступінь токсичності
		Oral rat LD ₅₀ mg/kg	Внутрішньочеревинне введення, mg/kg	Внутрішньовенне введення, mg/kg	Оральне введення, mg/kg		
1	3.5 а	2409,92	579,800	183,300	1281,000	898 ± 71	IV, малотоксичні
2	3.5 б	2492,45	523,100	188,200	841,900	>1000	V, практично нетоксичні
3	3.5 в	2600,44	826,000	176,800	2025,000	661 ± 64	IV, малотоксичні
4	3.5 г	2225,73	580,700	296,500	936,400	>1000	V, практично нетоксичні
5	3.5 д	2630,41	506,000	306,100	902,300	770 ± 22	IV, малотоксичні
6	3.6 а	2230,62	520,100	198,100	1490,000	>1500	V, практично нетоксичні
7	3.6 б	1827,28	826,000	176,800	2025,000	>1000	V, практично нетоксичні
8	3.6 в	1699,17	1484,000	227,500	2433,000	>1000	V, практично нетоксичні

9	3.6 г	1857,34	550, 800	259,600	2015,000	>1000	V, практично нетоксичні
10	3.6 д	1588,71	808,100	277,100	1319,000	525 ± 51	IV, малотоксичні

З одержаних як віртуальних розрахунків, так і експериментальних даних можна зробити висновок, що досліджувані спіроциклічні піримідинтріони мають низьку гостру токсичність, тому цей ряд сполук можна віднести до малотоксичних або практично нетоксичних речовин. Також нами вивченню залежність гострої токсичності від кількості замісників у піримідинтріоновому циклі та наявності замісників у бензоїльному фрагменті. Встановлено, що наявність одного чи двох бензоїльних груп у тріоксопіримідиновому фрагменті суттєво не впливає на ступінь токсичності.

Слід відмітити, що не спостерігається вираженої залежності гострої токсичності від наявності алкільного та галогенового замісника в бензоїльному фрагменті. Помічено, що лише сполуки **3.5 в**, **3.5 д** та **3.6 д**, які містять атом Хлору у положенні **2** або атом Флуору у положенні **4** бензоїльного замісника, мають дещо підвищену гостру токсичність порівняно з іншими представниками досліджуваного ряду. Зазначимо, що суттєвої різниці між показниками гострої токсичності, одержаними як віртуальним, так і експериментальним методами, не спостерігалось. Це, в свою чергу, дає перспективи використання комп'ютерного методу QSAR-аналізу при подальшому дизайні та синтезі нових біологічно активних речовин, які включають спіроциклічний піримідинтріоновий фрагмент.

Проведені біологічні дослідження підтверджують перспективність подальшого дизайну та синтезу нових спіроциклічних похідних піримідин-2,4,6-тріону з метою одержання потенційних малотоксичних аналгетичних засобів. До того ж, в спіроциклічному фрагменті наявний подвійний зв'язок, який, з метою підвищення біологічної активності молекул, можна функціоналізувати різними фармакофорними групами за допомогою реакцій органічного синтезу.

3.6. Порівняння властивостей синтезованих сполук з їх сульфуровмісними аналогами

Моделювання фармакологічної активності сполук (3.3–3.12) проведено нами за допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction of Activity spectra for Substances) версії 1.703.

Використання комп'ютерної програми PASS дозволяє прогнозувати за структурною формулою хімічної речовини понад 600 видів фармакологічної активності. Робота зазначеної системи ґрунтується на аналізі залежності «структура – активність» для речовин з навчальної вибірки, яка містить понад 35000 різноманітних біологічно активних речовин і весь час поповнюється новими даними про біологічно активні сполуки, які відбираються з різноманітних баз даних, чисельних публікацій [56].

Для дослідження ефективності зазначених сполук в якості білдинг-блоків для створення нових лікарських засобів нами досліджено вплив зазначених речовин на ферментативні процеси живих організмів, а саме, в якості: інгібітора тестостерону 17бета-дегідрогенази (НАДФ⁺); інгібітора птерин дезамінази; інгібітора АТФ-гідролізу; інгібітора 2-дегід-ропантоат 2-редуктази; індуктора CYP2C19; антиконвульсанта та антиекземного засобу.

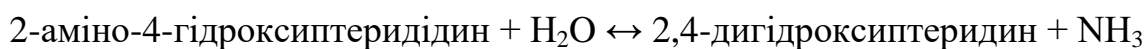
Так, інгібітор тестостерону 17бета-дегідрогенази (НАДФ⁺) (Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP⁺) inhibitor) каталізує наступне перетворення в живому організмі:



Він здатний також окиснювати гідроксигексабарбітал до 3-оксогексабарбіталу [57].

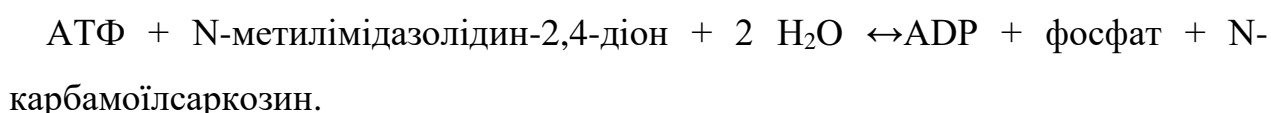
Індуктор CYP2C19 (CYP2C19 inducer) є ізоформою цитохрому 450, що відповідає за метаболізм органічних речовин і лікарських засобів. Він виконує дезінтоксикаційну дію, здійснюючи окисну біотрансформацію лікарських препаратів, які є похідними бензімідазолу (езомепразол, лансопразол, омепразол, панторазол, тощо) і ряду інших ендогенних біоорганічних речовин [58].

Інгібітор птериндезамінази (Pterin deaminase inhibitor). Слід зазначити, що птериндезаміназа є ферментом, що каталізує перетворення:

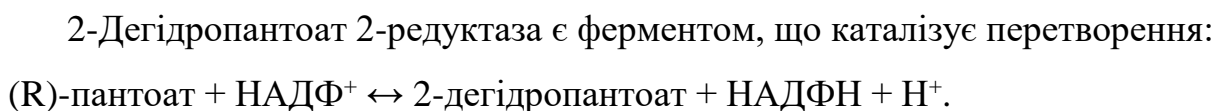


Він належить до гідролаз, що діють на карбон-нітрогенові зв'язки циклічних амідинів та інших, окрім пептидних. Зазначений фермент ще має назву акразиназа [59]. У ссавців етапи метаболізму птерину, як анаболічні, так і катаболічні, можуть стимулювати чи інгібувати активації лімфоцитів та проліферації лімфобластів [60].

N-метилімідазолідин-2,4-діон-амідогідролаза (АТФ-гідроліз) є ферментом, що каталізує хімічну реакцію:



Цей фермент належить до гідролаз, що діє на карбон-нітрогенові зв'язки циклічних амідів, окрім пептидних зв'язків протеїнів. Він бере участь у метаболізмі аргініну, креатиніну, а також проліну [61].



Він належить до оксидоредуктаз, що діють на донорську групу СН-ОН з акцептором НАД⁺ чи НАДФ⁺. Зазначений фермент бере участь у біосинтезі пантотенату та коагуляції [62].

Аналіз речовин за допомогою зазначеної програми свідчить, що заміна гетероатома в отриманих спіропіримідинтріонів з Нітрогену на Сульфур значно знижує біологічну активність, а інколи аналізовані сульфуровмісні похідні її взагалі не проявляють. Тому ми розглянули активність раніше синтезованих сульфуровмісних сполук (3.10-3.12) [27, 28]. Результати вірогідної біологічної активності сполук (3.3–3.12) представлені в табл. 3.7 та у Додатку.

Слід зазначити, що сполуки (3.3-3.6 а), які не містять замісника R в ароматичному кільці, можуть виявляти, як правило, найвищу активність.

Введення метильної групи у четверте положення ароматичного кільця падилюєлише антиекземний ефект. Введення у друге положення хлору підвищує проти судомну активність порівняно з метальною групою. Заміна з другого на четверте положення флуору підвищує інгібувальну активність сполук.

Більш суттєвий вплив спричиняє будова гетероцикла та природа гетероатома у кільці. Введення сульфуру, як правило, зменшує активність гетероциклічної сполуки.

Таблиця 3.7.

Результати вірогідної активності сполук (3.3-3.12).

Сполука	R	Інгібітор тестостерон 17бета-дегідрогенази (НАДФ+)		Протисудомна дія		Інгібітор птерин дезамінази		Інгібітор АТФ-гідролізу		Інгібітор 2-дегідропантоат 2-редуктази		Антиекземний		Індуктор СУР2С19	
		*В.а., %	*В.в., %	В.а., %	В.в., %	В.а., %	В.в., %	В.а., %	В.в., %	В.а., %	В.в., %	В.а., %	В.в., %	В.а., %	В.в., %
3.3a	H	86.0	1.2	90.3	0.4	55.3	3.6	47.0	2.5	68.6	1.8	85.6	0.9	57.6	0.7
3.4a	H	81.7	2.1	76.7	0.7	49.2	5.0	35.1	4.8	57.7	3.5	82.7	1.3	43.4	2.7
3.5a	H	85.4	1.4	78.6	0.5	69.8	1.2	64.8	0.7	64.3	2.4	66.7	5.8	61.0	0.5
3.6a	H	84.8	1.5	62.1	1.6	64.7	1.9	54.3	1.6	61.0	2.9	38.5	20.9	47.9	1.6
3.3б	4-CH ₃	85.3	1.4	88.6	0.4	50.5	4.7	27.5	7.2	56.7	3.7	86.5	0.8	55.7	0.8
3.4б	4-CH ₃	80.8	2.3	73.2	0.8	44.5	6.4	19.6	11.7	45.2	6.7	84.3	1.0	41.5	3.4
3.5б	4-CH ₃	84.7	1.5	76.0	0.7	65.9	1.7	45.5	2.8	51.8	4.8	72.7	3.7	58.9	0.6
3.6б	4-CH ₃	84.0	1.6	58.7	2.1	60.4	2.6	33.8	5.2	48.4	5.7	57.6	9.7	45.6	2.1
3.3в	2-Cl	75.4	3.8	89.3	0.4	34.5	10.7	25.1	8.3	48.8	5.6	80.4	1.8	52.5	1.0
3.4в	2-Cl	68.1	6.1	75.0	0.8	29.6	13.8	17.9	13.2	26.6	22.3	75.1	3.0	36.0	6.7
3.5в	2-Cl	74.3	4.1	77.2	0.6	49.6	4.9	42.1	3.3	44.3	7.0	51.6	12.8	55.6	0.8
3.6в	2-Cl	73.3	4.4	60.3	1.9	43.6	6.7	30.8	6.1	41.3	8.2	0	0	39.9	4.1
3.3г	2-F	75.4	3.8	87.3	0.4	34.5	10.7	25.1	8.3	48.8	5.6	80.4	1.8	52.5	1.0
3.4г	2-F	68.1	6.1	70.0	1.0	29.6	13.8	17.9	13.2	38.6	9.5	75.1	3.0	36.0	6.7
3.5г	2-F	74.3	4.1	73.0	0.8	49.6	4.9	42.1	3.3	44.3	7.0	51.6	12.8	55.6	0.8
3.6г	2-F	73.3	4.4	55.5	2.5	43.6	6.7	30.8	6.1	41.3	8.2	0	0	39.9	4.1
3.3д	4-F	78.0	3.1	90.0	0.4	38.3	8.8	24.0	8.8	48.2	5.8	81.0	1.6	52.2	1.0
3.4д	4-F	71.4	5.0	76.1	0.7	33.0	11.6	17.1	13.9	38.1	9.8	75.9	2.8	34.6	8.0
3.5д	4-F	77.0	3.3	78.0	0.6	54.0	3.9	40.6	3.6	43.7	7.2	52.7	12.2	55.4	0.8
3.6д	4-F	76.1	3.6	61.4	1.7	47.9	5.4	29.6	6.5	40.7	8.4	0	0	38.6	4.9
3.10	—	66.9	6.6	0	0	41.9	7.3	21.3	10.5	34.3	12.1	0	0	47.2	1.7
3.11	—	55.0	11.1	25.7	14.9	30.6	13.1	20.9	10.8	27.2	19.3	33.5	25.2	50.0	1.3
3.12	—	73.5	4.4	43.9	5.0	51.6	4.4	39.0	3.9	46.2	6.3	0	0	34.1	8.6

*Примітка: В.а., % – вірогідність активності, у %; В.в., % – вірогідність відсутності дії.

Залежність знеболювальної дії сполук (3.3-3.12) від їх будови узагальнено на рис.3.1, а протисудомної – на рис. 3.2.

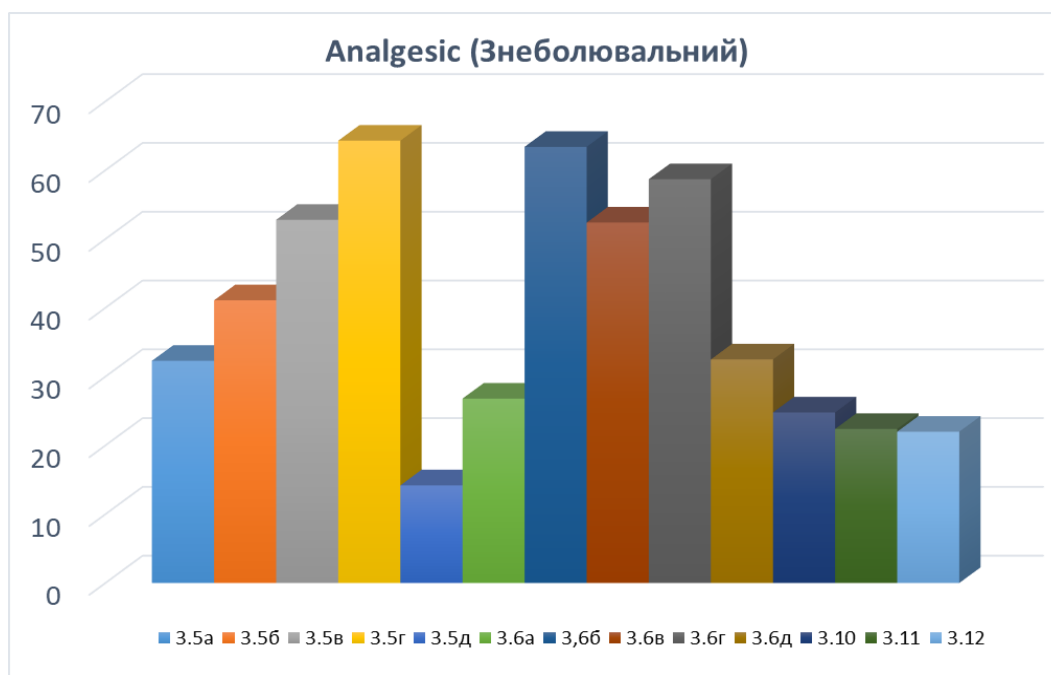


Рис. 3.1. Залежність знеболювальної дії сполук (3.3-3.12) від їх будови.

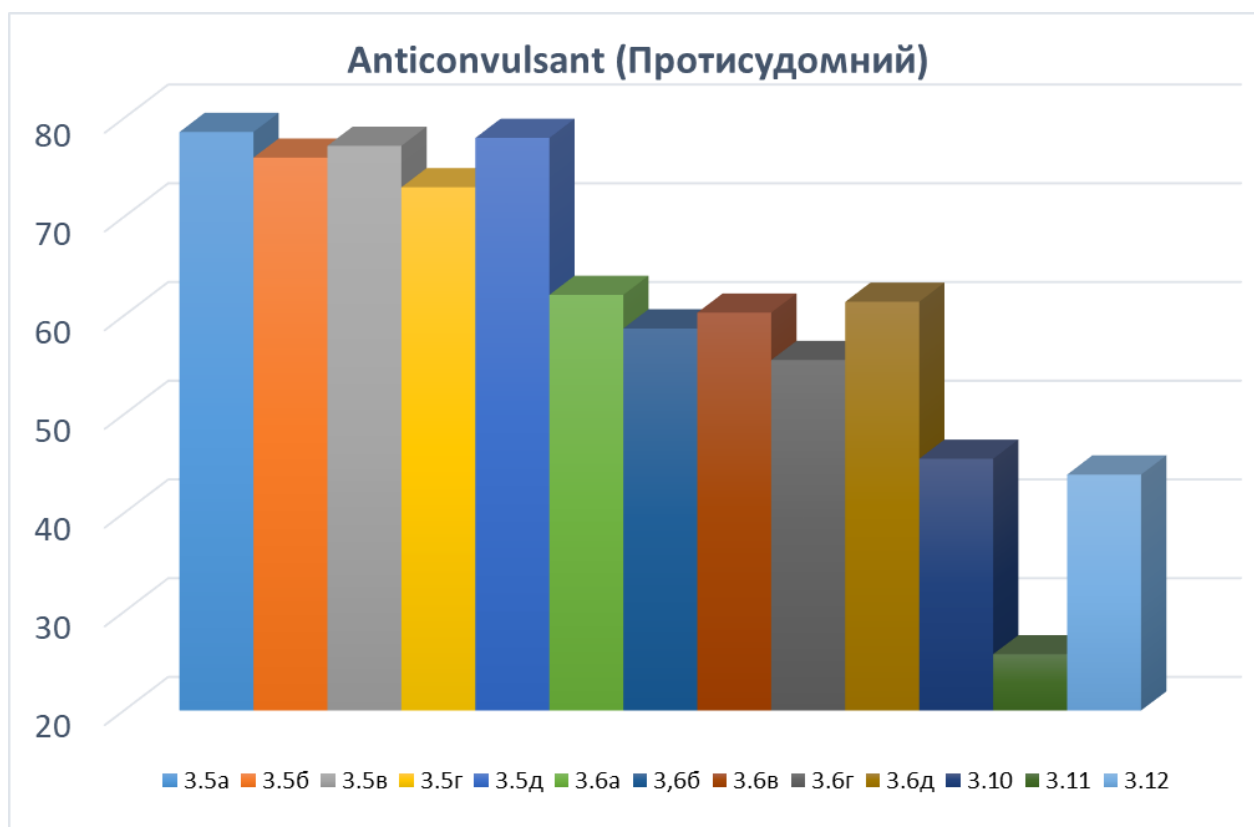


Рис. 3.2. Залежність протисудомної дії сполук (3.3-3.12) від їх будови.

Відповідно до наведених рисунків, таблиці та Додатку, вірогідність активності зменшується як при заміні ненасиченої системи на циклічну, так і введенням сульфуру в будову гетероцикла.

Як основа для лікарських засобів можуть бути використані сполуки наведені у Додатку. Так, сполука **3,3 д** має міорелаксійну дію з вірогідністю 70.7%, а **3.4 а** може слугувати інгібітором хлордекон редуктази (вірогідність 71%), тоді як сполука **3.6 а** з вірогідністю 70.7% бути інгібітором фосфотидилхолін-ретинол О-ацилтрансферази.

ВИСНОВКИ

1. Здійснено аналіз наукової літератури стосовно загальних методів синтезу піримідин-2,4,6-тріонів.
2. Синтезовано вихідні речовини для проведення реакції метатезису та одержано нові спіроциклопентенільні похідні піримідин-2,4,6-тріонів.
3. За допомогою фізико-хімічних методів (ТШХ, ПМР-спектроскопії, ^{13}C ЯМР-спектроскопії та хромато-мас-спектрометрії) встановлено чистоту, склад та будову синтезованих речовин.
4. Хемометричними методами (PASS-прогноз, QSAR-аналіз) досліджено можливість використання піримідин-2,4,6-тріонів в якості ніртогеновмісного гетероциклу, що містить Оксиген, або Сульфур, з'єднаний з гетероциклом.
5. Досліджено анагетичну активність та гостру токсичність спіроциклопентенільних похідних піримідин-2,4,6-тріону.
6. Досліджено залежність біологічної активності піримідинтріонів від їх будови.
7. Матеріали кваліфікаційної роботи можуть бути використані при проведенні факультативних занять з хімії у ліцях з профільного навчання та закладах середньої освіти з поглибленим вивченням природничих дисциплін.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Balaban A. T., Oniciu D. C., Katritzky A. R. Aromaticity as a cornerstone of heterocyclic chemistry, *Chemical Reviews*, 2004. 104. P. 2777-2812.
2. Torroba T. Poly-sulfur-nitrogen heterocycles via sulfur chlorides and nitrogen reagents. *J. Praktische Chemie*, 1999. 341. 99-113.
3. Кобижча Н.І., Головатюк В.М., Суховєєв В.В., Стрілець М.В., Кашковський В.І. Дослідження анагетичної активності та гострої токсичності нових спіроциклічних піримідин-2,4,6-тріонів. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет – конференції. м. Харків, 26 листопада 2020 р. Харків : Вид-во НФаУ, 2020. С. 234-236.
4. Dox W., Yoder L. Spiro-pyrimidines. I. Cyclobutane-1,5-spiro-pyrimidines. *Journal of the American Chemical Society*, 1921. 43 (3). P. 677-684
5. Depres J.P., Greene A.E., Improved selectivity in the preparation of some 1,1-difunctionalized 3-cyclopentenenes. High yield synthesis of 3-cyclopentenecarboxylic acid. *Organic Syntheses*, 1997. 75. P. 195
6. Shul'ts E.E., Andreev G.N., Shakirov M.M., Komarova N.I. Diels-alder reactions with cyclic sulfones: VIII. Organic catalysis in the synthesis of spiro [1-benzothiophene-4,5'-pyrimidine]-2',4',6'-trione 1,1-dioxides and 2'-thioxospiro[1-benzothiophene-4,5'-pyrimidine]-4',6'-dione 1,1-dioxides. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2009. 45(1). P. 87-101
7. Singh P., Paul K. A Simple Synthesis of 5-Spirobarbituric Acids and Transformations of Spirocyclopropanobarbiturates to 5-Substituted Barbiturates. *Journal of Cheminformatics*, 2006. 37(18).
8. Rio G., Ranjon A. *Bulletin de la Société Chimique de France*, 1958. P. 2543
9. Chande M. S., Bhandari J. D., Joshi V. R. Methylene blue sensitized photooxygenation of 2-aminonaphthalene. *Indian Journal of Chemistry*, 1993. 32B. P. 1218.

10. Grigg R., Mitchell T. R.B., Ramasubbu A. Halide redistribution in Pd-catalysed 1,6-diene cycloisomerisation Electronic supplementary information (ESI) available: general experimental procedure, typical GC analyses and table of regioselectivities obtained with the various catalysts. *Chemical Communications*. 1979. P. 666
11. Bedner R., Haslunger E., Hezzing U., Polansky O.E. NMR-Spektren einiger Benzylidenbarbitursäurederivate. *Monatshefte für Chemie*. 1976. 107. P. 1115
12. Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов / Под редакцией В.Г. Карцева. – М.: IBS PRESS. 2003.
13. Kende A.S., Koch K., Smith C. A. Intramolecular radical cyclization of phenolic enolates. *J.Am.Chem.Soc.*, 1988. 110 (7). P. 2210
14. Карцев В.Г. Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Том 1 – М.: ИБС Пресс, 2003. – 621 с.
15. Pranker, R. J., McKeown, R. H. Physico-chemical properties of barbituric acid derivatives. III: Partition coefficients of cycloalkane-1',5-spirobarbituric acids at 25°C. *International Journal of Pharmaceutics*. 1992. 83(1-3), P. 39–45.
16. Wolf M., Diebold J. L., Pat 3714093 USA, Publ. 30.01. 1973
17. J. W. Clark-Lewis, K. Moody. Heterocyclic compounds from alloxan and amines. XI. Uramils, dialuric acids, and related compounds. *Aust. J. Chem.*, 1970. 23(6). P. 1229-1248
18. Arndt A., Eister B., Ender W. Über Thiochromon-diole *Chem. Ber.*, 1929. 62. P. 44
19. Kolos N.N., Orlov V. D, Chebanov V. A., Shishkin O. V., Kuznetsov, V. P. Kulikov, A. Yu. Khim. New cyclization and Recyclization Reactions of 1,3-dimethyl-5,6-diaminourasil derivatives. *Khim. Geterotsikl. Soedin*. 1996., 7, P. 978-983
20. Wafaa M. Abdou, Mounir A. I. Salem, Reham F. Barghash .A Facile access to condensed and spirosubstituted pyrimidine phosphor esters. Volume 2007, Issue 15, P. 45-60.

21. Кашковський В.И., Григорьев А.А. Метатезис олефинов – катализаторы, механизм, кинетика. *Каталіз и нефтехимія*, 2006, №14. С. 11-21.
22. Кашковський В.И., Григорьев А.А. Метатезис олефинов – прошлое настоящее, будущее. *Каталіз и нефтехимія*. 2006. № 1.
23. Головатюк В.М. Синтез нових похідних п'ятичленних нітрогеновмісних гетероциклічних сполук реакціями метатезису : дис... канд. хім. наук : Київ, 2017, 143 с.
24. Hérisson P., Chauvin Y. Catalyse de transformation des oléfines par les complexes du tungstène. II. Télomérisation des oléfines cycliques en présence d'oléfinés acycliques. *Die Makromol. Chem.* 1971. 141, №1. P. 161–176.
25. Kośnik, W., & Grela, K. (2013). Synthesis of functionalised N-heterocyclic carbene ligands bearing a long spacer and their use in olefin metathesis. *Dalton Transactions*, 42(20), P. 7463.
26. Kammerer, C., Prestat, G., Gaillard, T., Madec, D., & Poli, G. Allylic Alkylation and Ring-Closing Metathesis in Sequence: A Successful Cohabitation of Pd and Ru. *Organic Letters*, 2008. 10(3), 405–408.
27. Kobyzhcha N.I., Holovatiuk V.M., Rozkov V.V., Kashkovsky V.I. The synthesis of novel spirocyclic N-aryl-substituted 2-thiopyrimidine-4,6-diones. *J. of Org. and Pharm. Chem.* 2019. Vol. 17 . Is.1 (65). P. 20-27.
28. Кобижча Н.І., Головатюк В.М., Безуглий Ю.В., Кашковський В.І. Синтез нових п,п'-дизаміщених 5-спіроциклопентен-3-іл 2,4,6-триоксогексагідропіримідинів. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2013. Т. 11, вип. 4 (44). С. 42-47.
29. Кобижча Н.І., Головатюк В.М., Безуглий Ю.В., Кашковський В.І. Спрямований синтез нових спіроциклоалкенільних похідних N-арил-N'-алкіл-2,4,6-піримідинтріонів реакціями метатезису із закриттям циклу. *Укр. хім. журн.* 2015. 81, № 1/2. С. 117-123.
30. Ядерний магнітний резонанс [Електронний ресурс] // Матеріал з Вікіпедії — вільної енциклопедії.. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: https://uk.wikipedia.org/wiki/Ядерний_магнітний_резонанс

31. Keeler J. Understanding NMR Spectroscopy. Chichester, 2005. 459 p.
32. Frydman L, Harwood J S. Isotropic spectra of half-integer quadrupolar spins from bidimensional magic-angle spinning NMR. *J Am Chem. Soc.* 1995. Vol. 117. P. 5367–5368.
33. Дероум Э. Современные методы ЯМР для химических исследований : пер. с англ. Москва : Мир, 1992. 403 с
34. Эрнст Р., Боденхаузен Дж., Вокаун А. ЯМР в одном и двух измерениях : пер. с англ. Москва : Мир, 1990. 711 с
35. Bruno J. Neves, Rodolpho C. Braga, Cleber C. Melo-Filho, José Teófilo Moreira-Filho, Eugene N. Muratov QSAR-Based Virtual Screening: Advances and Applications in Drug Discovery *Carolina Horta Andrade Front Pharmacol.* 2018; 9: 1275.
36. Watshara Shoombuatong, Veda Prachayasittikul, Virapong Prachayasittikul, Chanin Nantasenamat Classification of P-glycoprotein-interacting compounds using machine learning methods. *EXCLI J.* 2015; 14: 452–464.
37. Hironmoy Roy, Radharaman Mondal, Kuntala Ray, Maitreyee Kar, Narayan Pandit *J Clin Diagn Res.* 2013. 7(10). P. 2268–2269.
38. Правило Липинского [Электронный ресурс] // Материал из Википедии — свободной энциклопедии. — 2020. — Режим доступа до ресурсу: https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%B8%D0%BB%D0%BE_%D0%9B%D0%B8%D0%BF%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B3%D0%BE.
39. Timothy I. Mueller, Maria E. Pagano, Benjamin F. Rodriguez, Steven E. Bruce, Robert L. Stout, Martin B. Keller Alcohol Clin Exp Res. Author manuscript; available in PMC 2008 Sep 23.
40. Доклінічні дослідження лікарських засобів. / За ред. О.В. Стефанова. - К.: Видавничий дім “Авіцена”, 2001. – 528 с.
41. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д.. Машковский. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО Изд-во Новая волна, 2009. – 1206 с.

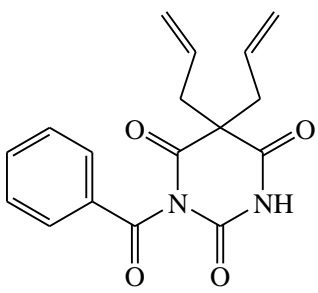
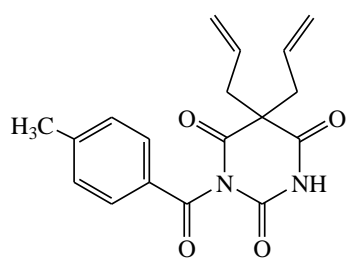
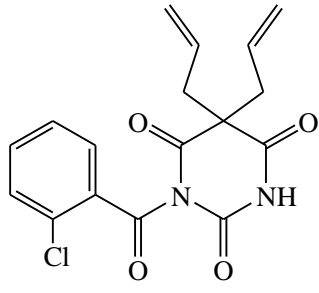
42. Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах. Методичні рекомендації. / Резніков О.Г., Соловйов А.І., Добреля Н.В., Стефанов О.В. – Київ, 2006. – 28 с.
43. Рудаков О.Б. Востров И.А. Спутник хроматографіста. — Воронеж: Водолей, 2004. — 528 с.
44. Brown D.J., Jones R.L., Angyal A.M. and Grigg G.W. Purine studies. Part VII. The synthesis of purines as amplifiers of phleomycin against *E. coli*. *J. Chem. Soc., Perkin 1*. 1972.
45. Bhaskarachar R. K., Revanasid-dappa V.G., Hegde S.N., Balakrishna J.P., Reddy S.Y. Design, synthesis and anticancer activity of functionalized spiroquinolines with barbituric and thiobarbituric acids. *Med. Chem. Res.* 2015. Vol. 24. P. 3516–3528.
46. Behera R. K., Behera A. K., Pradhan R., Pati A. and Patra M. Studies on spiroheterocycles, Part–II: Heterocyclization of the spiro compounds containing cyclohexanone and thiobarbituric acid with different bidentate nucleophilic reagents. *Synth. Commun.* 2006. Vol. 36. P. 3729–3742.
47. Goel B., Sharma S., Bajaj K., Bansal D., Singh T., Malik N., Kumar A. Synthesis and CNS depressant of newer spirobarbiturates. *Indian J. Pharm. Sci.* 2005. Vol.67. P. 194–199.
48. Figueiredo J., Serrano J., Cavalheiro E. and al. Trisubstituted barbiturates and thiobarbiturates: Synthesis and biological evaluation as xanthine oxidase inhibitors, antioxidants, antibacterial and anti-proliferative agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2018. Vol. 143. №1. P. 829–842.
49. McLean W. New guidelines for barbiturate-containing analgesics: Don't start, and help stop. *Can. Med. Assoc. J.* 2000. Vol. 163. №4. P. 414–415.
50. Ogba O.M., Warner N.C., O'Leary D.J., Grubbs R.H. Recent advances in ruthenium-based olefin metathesis *Chem. Soc. Rev.* 2018. Vol.47. Is.12. P. 4510–4544.

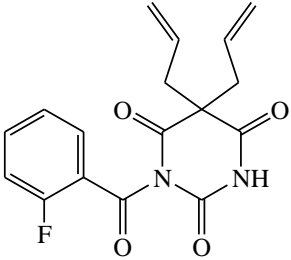
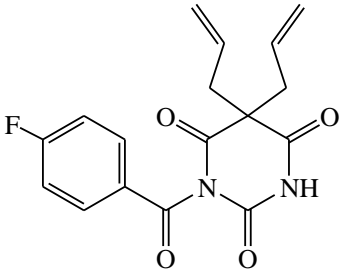
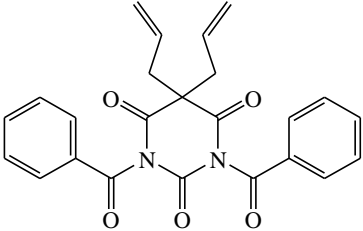
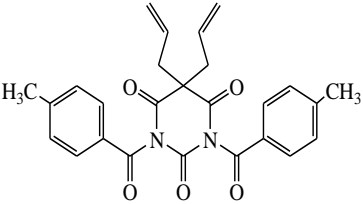
51. Song K., Kim K., Hong D., Kim J., Eun C., Kim H.I.. Highly active ruthenium metathesis catalysts enabling ring-opening metathesis polymerization of cyclopentadiene at low temperature. *Nature communications*. 2019. Vol. 10. P. 3860
52. Кобижча Н.І., Головатюк В.М., Суховєєв В.В., Стрілець М.В., Кашковський В.І. Синтез нових спіроциклічних піримідин-2,4,6-тріонів реакціями метатезису. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*. 2020. No. 4. P. 72-79.
53. Кобижча Н.І., Головатюк В.М., Безуглий Ю.В., Кашковський В.І. Синтез 5-спіро-2,4,6-тригідроксипіримідинів. Конденсація циклічних похідних маленового естеру з карбамідом або його похідними. *Каталіз та нафтохімія*. 2014. №23 С. 21-34.
54. Кобижча Н.І., Головатюк В.М., Безуглий Ю.В., Кашковський В.І. Спрямований синтез нових спіроциклоалкенільних похідних n-арил-n'-алкіл-2,4,6-піримідинтріонів реакціями метатезису із закриттям циклу. *Укр. хім. журн*. 2015. Т. 81, № 2. С. 117-123.
55. Zheng Xiang. The Discovery and Development of Ruthenium-Catalyzed Olefin Metathesis. Presentation. Mar 18, 2005.
56. Зефиров Н.С. Компьютерные подходы к конструированию лекарств // Кислород- и серосодержащие гетероциклы / Зефиров Н.С., Палюлин В. А. – Том 1 [под редакцией докт. хим. наук В. Г. Карцева.]. – М.: IBS PRESS, 2003. – 73-74 с.
57. Testosterone 17b-dehydrogenase (NADP+) [Електронний ресурс] // From Wikipedia, the free encyclopedia. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: [https://en.wikipedia.org/wiki/Testosterone_17b-dehydrogenase_\(NADP%2B\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Testosterone_17b-dehydrogenase_(NADP%2B)).
58. CYP2C19 [Електронний ресурс] // From Wikipedia, the free encyclopedia. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: <https://en.wikipedia.org/wiki/CYP2C19>.
59. Pterin deaminase [Електронний ресурс] // From Wikipedia, the free encyclopedia. – 2020. – Режим доступу до ресурсу: https://en.wikipedia.org/wiki/Pterin_deaminase.
60. Murugesan Thandeeswaran, Sajitha Bijukumar, Mani Arulkumar, Ramasamy Mahendran, Muthusamy Palaniswamy, Jayaraman Angayarkanni Production

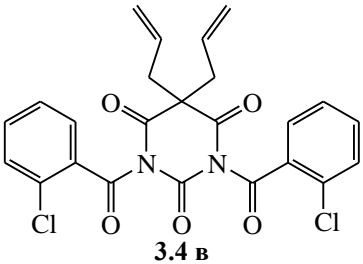
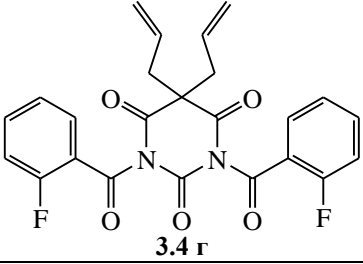
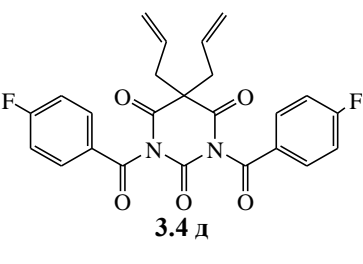
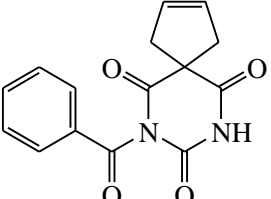
and optimization of pterin deaminase from cyanide utilizing bacterium *Bacillus cereus* AM12. *Biotechnology Research and Innovation*. 2019. 3. P. 159-167.

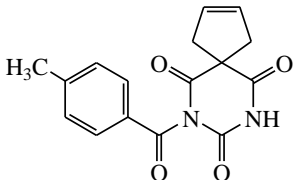
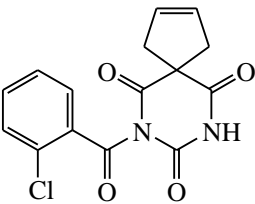
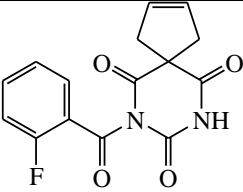
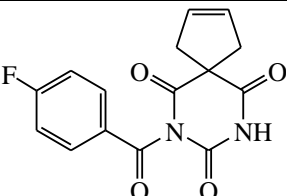
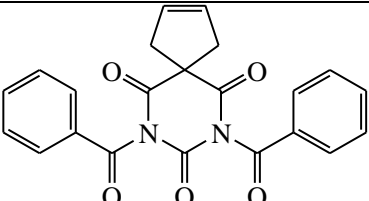
61. N-methylhydantoinase (ATP-hydrolysing) [Электронный ресурс] // From Wikipedia, the free encyclopedia. – 2020. – Режим доступа до ресурсу: [https://en.wikipedia.org/wiki/N-methylhydantoinase_\(ATP-hydrolysing\)](https://en.wikipedia.org/wiki/N-methylhydantoinase_(ATP-hydrolysing)).
62. 2-Dehydropantoate 2-reductase [Электронный ресурс] // From Wikipedia, the free encyclopedia. – 2020. – Режим доступа до ресурсу: https://en.wikipedia.org/wiki/2-dehydropantoate_2-reductase.

Види біологічної активності сполук (3.3-3.12) з вірогідністю понад 50%

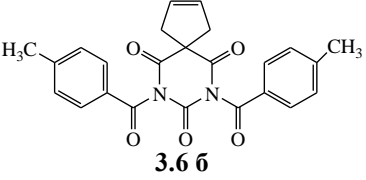
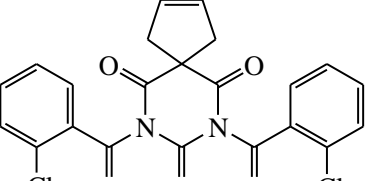
Сполука	Вірогідність активності	
 <p>3.3 a</p>	0,903	0,004 Anticonvulsant
	0,86	0,012 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
	0,856	0,009 Antieczematic
	0,732	0,005 Anesthetic general
	0,702	0,017 CYP2C substrate
	0,686	0,018 2-Dehydropantoate 2-reductase inhibitor
	0,662	0,005 Muscle relaxant
	0,642	0,025 Oxidoreductase inhibitor
	0,616	0,01 (R)-Pantolactone dehydrogenase (flavin) inhibitor
	0,593	0,005 Glycerol-3-phosphate dehydrogenase inhibitor
	0,59	0,007 CYP2C9 inducer
	0,576	0,007 CYP2C19 inducer
	0,553	0,036 Pterin deaminase inhibitor
	0,541	0,025 Erythropoiesis stimulant
	0,48	0,004 CNS active muscle relaxant
	0,514	0,055 Platelet adhesion inhibitor
 <p>3.3 б</p>	0,886	0,004 Anticonvulsant
	0,865	0,008 Antieczematic
	0,853	0,014 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
	0,739	0,014 CYP2C substrate
	0,721	0,006 Anesthetic general
	0,676	0,019 Oxidoreductase inhibitor
	0,652	0,005 Muscle relaxant
	0,617	0,01 (R)-Pantolactone dehydrogenase (flavin) inhibitor
	0,563	0,008 CYP2C9 inducer
	0,557	0,008 CYP2C19 inducer
	0,558	0,021 Erythropoiesis stimulant
	0,541	0,01 Glycerol-3-phosphate dehydrogenase inhibitor
	0,567	0,037 2-Dehydropantoate 2-reductase inhibitor
0,524	0,041 Fatty-acyl-CoA synthase inhibitor	
 <p>3.3 в</p>	0,893	0,004 Anticonvulsant
	0,804	0,018 Antieczematic
	0,754	0,038 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
	0,684	0,005 Muscle relaxant
	0,682	0,019 CYP2C substrate
	0,631	0,01 Anesthetic general
	0,607	0,034 Oxidoreductase inhibitor
	0,56	0,008 Glycerol-3-phosphate dehydrogenase inhibitor
	0,546	0,017 (R)-Pantolactone dehydrogenase (flavin) inhibitor
	0,525	0,01 CYP2C19 inducer

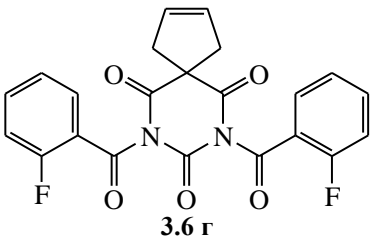
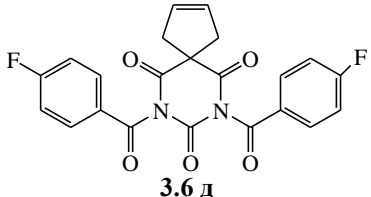
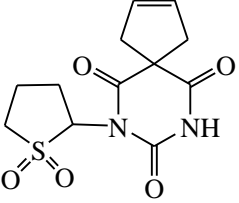
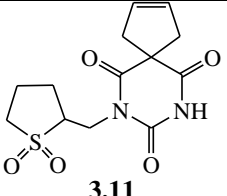
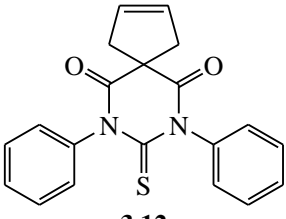
 <p>3.3 г</p>	<p>0,873 0,004 Anticonvulsant 0,804 0,018 Antieczematic 0,754 0,038 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,644 0,005 Muscle relaxant 0,577 0,031 CYP2C substrate 0,546 0,009 Antiepileptic 0,567 0,048 Oxidoreductase inhibitor 0,525 0,01 CYP2C19 inducer 0,532 0,017 Anesthetic general</p>
 <p>3.3 д</p>	<p>0,9 0,004 Anticonvulsant 0,81 0,016 Antieczematic 0,78 0,031 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,707 0,004 Muscle relaxant 0,615 0,026 CYP2C substrate 0,588 0,012 Anesthetic general 0,593 0,039 Oxidoreductase inhibitor 0,552 0,003 CNS active muscle relaxant 0,522 0,01 CYP2C19 inducer 0,511 0,01 Antiepileptic 0,507 0,013 CYP2C9 inducer</p>
 <p>3.4 а</p>	<p>0,827 0,013 Antieczematic 0,817 0,021 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,767 0,007 Anticonvulsant 0,71 0,038 Chlordecone reductase inhibitor 0,657 0,009 Anesthetic general 0,655 0,018 Fatty-acyl-CoA synthase inhibitor 0,586 0,008 Muscle relaxant 0,571 0,007 Glycerol-3-phosphate dehydrogenase inhibitor 0,583 0,032 Phosphatidylcholine-retinol O-acyltransferase inhibitor 0,576 0,031 CYP2C substrate 0,577 0,035 2-Dehydropantoate 2-reductase inhibitor 0,629 0,087 Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor 0,548 0,032 Platelet adhesion inhibitor 0,511 0,013 CYP2C9 inducer 0,558 0,062 Kidney function stimulant 0,522 0,031 Erythropoiesis stimulant 0,514 0,028 All-trans-retinyl-palmitate hydrolase inhibitor 0,532 0,052 Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor 0,527 0,063 Ribulose-phosphate 3-epimerase inhibitor</p>
 <p>3.4 б</p>	<p>0,843 0,01 Antieczematic 0,808 0,023 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor 0,732 0,008 Anticonvulsant 0,684 0,014 Fatty-acyl-CoA synthase inhibitor 0,645 0,009 Anesthetic general 0,671 0,046 Chlordecone reductase inhibitor</p>

	0,621 0,57 0,571 0,568 0,552 0,57 0,538 0,515 0,566 0,548 0,506	0,025 0,009 0,014 0,035 0,03 0,055 0,026 0,013 0,065 0,056 0,029	CYP2C substrate Muscle relaxant Carminative Phosphatidylcholine-retinol O-acyltransferase inhibitor Platelet adhesion inhibitor Kidney function stimulant Erythropoiesis stimulant Glycerol-3-phosphate dehydrogenase inhibitor Glutamyl endopeptidase II inhibitor Oxidoreductase inhibitor All-trans-retinyl-palmitate hydrolase inhibitor
 <p style="text-align: center;">3.4 B</p>	0,75 0,751 0,673 0,681 0,617 0,552 0,535 0,548 0,487 0,456 0,535	0,008 0,03 0,045 0,061 0,006 0,015 0,011 0,035 0,009 0,01 0,113	Anticonvulsant Antieczematic Chlordecone reductase inhibitor Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor Muscle relaxant Anesthetic general Glycerol-3-phosphate dehydrogenase inhibitor CYP2C substrate Pediculicide Diuretic inhibitor CYP2J substrate
 <p style="text-align: center;">3.4 r</p>	0,751 0,7 0,681 0,558 0,536	0,03 0,01 0,061 0,009 0,039	Antieczematic Anticonvulsant Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor Muscle relaxant Platelet adhesion inhibitor
 <p style="text-align: center;">3.4 д</p>	0,761 0,759 0,714 0,643 0,516 0,502 0,555 0,48 0,506 0,506 0,52	0,007 0,028 0,05 0,005 0,019 0,023 0,078 0,004 0,045 0,06 0,079	Anticonvulsant Antieczematic Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor Muscle relaxant Anesthetic general Arylmalonate decarboxylase inhibitor Antiischemic, cerebral CNS active muscle relaxant Fatty-acyl-CoA synthase inhibitor Platelet adhesion inhibitor Chlordecone reductase inhibitor
	0,854 0,786 0,698 0,648 0,643	0,014 0,005 0,012 0,007 0,024	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor Anticonvulsant Pterin deaminase inhibitor N-methylhydantoinase (ATP-hydrolysing) inhibitor 2-Dehydropantoate 2-reductase inhibitor

<p>3.5 a</p>	<p>0,667 0,058 Antieczematic 0,61 0,005 CYP2C19 inducer 0,563 0,015 (R)-Pantolactone dehydrogenase (flavin) inhibitor 0,589 0,046 Kidney function stimulant 0,561 0,032 Oxygen scavenger 0,579 0,054 Nicotinic alpha2beta2 receptor antagonist 0,546 0,024 Erythropoiesis stimulant 0,547 0,03 Leukopoiesis stimulant 0,511 0,02 H⁺-transporting two-sector ATPase inhibitor 0,571 0,083 Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist 0,533 0,051 Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor 0,512 0,036 Trimethylamine-oxide aldolase inhibitor</p>
<p>3.5 б</p> 	<p>0,847 0,015 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP⁺) inhibitor 0,76 0,007 Anticonvulsant 0,727 0,037 Antieczematic 0,659 0,017 Pterin deaminase inhibitor 0,589 0,006 CYP2C19 inducer 0,6 0,041 Kidney function stimulant 0,564 0,015 (R)-Pantolactone dehydrogenase (flavin) inhibitor 0,562 0,02 Erythropoiesis stimulant 0,549 0,036 Oxygen scavenger 0,531 0,035 Leukopoiesis stimulant</p>
<p>3.5 в</p> 	<p>0,772 0,006 Anticonvulsant 0,743 0,041 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP⁺) inhibitor 0,556 0,008 CYP2C19 inducer 0,524 0,034 L-glutamate oxidase inhibitor 0,51 0,026 Cytochrome P450 stimulant 0,584 0,131 Phobic disorders treatment</p>
<p>3.5 г</p> 	<p>0,73 0,008 Anticonvulsant 0,743 0,041 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP⁺) inhibitor 0,556 0,008 CYP2C19 inducer</p>
<p>3.5 д</p> 	<p>0,78 0,006 Anticonvulsant 0,77 0,033 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP⁺) inhibitor 0,554 0,008 CYP2C19 inducer 0,517 0,005 Pseudouridylate synthase inhibitor 0,54 0,039 Pterin deaminase inhibitor</p>
	<p>0,848 0,015 Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP⁺) inhibitor 0,707 0,014 Phosphatidylcholine-retinol O-acyltransferase inhibitor 0,697 0,021 Ribulose-phosphate 3-epimerase inhibitor 0,688 0,014 Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor 0,665 0,017 Kidney function stimulant</p>

3.6 a	0,653	0,006	Glucan 1,4-alpha-maltotetrahydrolase inhibitor
	0,651	0,013	All-trans-retinyl-palmitate hydrolase inhibitor
	0,678	0,044	Chlordecone reductase inhibitor
	0,647	0,019	Pterin deaminase inhibitor
	0,63	0,015	Phenol O-methyltransferase inhibitor
	0,642	0,036	Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor
	0,621	0,016	Anticonvulsant
	0,624	0,019	L-glutamate oxidase inhibitor
	0,619	0,024	Dimethylargininase inhibitor
	0,598	0,015	N-formylmethionyl-peptidase inhibitor
	0,61	0,029	2-Dehydropantoate 2-reductase inhibitor
	0,617	0,044	Nicotinic alpha2beta2 receptor antagonist
	0,59	0,028	27-Hydroxycholesterol 7alpha-monooxygenase inhibitor
	0,585	0,025	Gluconate 5-dehydrogenase inhibitor
	0,587	0,027	Polyamine-transporting ATPase inhibitor
	0,596	0,036	NADPH-cytochrome-c2 reductase inhibitor
	0,591	0,033	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor
	0,574	0,019	Chenodeoxycholoyltaurine hydrolase inhibitor
	0,588	0,035	UDP-N-acetylglucosamine 4-epimerase inhibitor
	0,574	0,024	3-Hydroxybenzoate 6-monooxygenase inhibitor
	0,634	0,085	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
	0,553	0,009	Glycolate dehydrogenase inhibitor
	0,561	0,018	Mannan endo-1,4-beta-mannosidase inhibitor
	0,605	0,069	Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist
	0,547	0,014	Cyclohexyl-isocyanide hydratase inhibitor
	0,569	0,039	Glutathione thiolesterase inhibitor
	0,554	0,026	Trimethylamine-oxide aldolase inhibitor
	0,543	0,016	N-methylhydantoinase (ATP-hydrolysing) inhibitor
	0,564	0,04	Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor
	0,631	0,108	Phobic disorders treatment
	0,582	0,06	Glutamyl endopeptidase II inhibitor
	0,563	0,041	Alkylacetyl glycerophosphatase inhibitor
	0,539	0,018	Arylmalonate decarboxylase inhibitor
	0,548	0,03	Aminobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor
	0,602	0,086	CYP2J substrate
	0,541	0,026	CYP2A8 substrate
	0,567	0,057	5-O-(4-coumaroyl)-D-quinic 3'-monooxygenase inhibitor
	0,526	0,019	(R)-Pantolactone dehydrogenase (flavin) inhibitor
	0,52	0,017	Taurocyamine kinase inhibitor
	0,52	0,017	Opheline kinase inhibitor
	0,526	0,03	Erythropoiesis stimulant
0,526	0,031	Methylamine-glutamate N-methyltransferase inhibitor	
0,543	0,054	Protein-disulfide reductase (glutathione) inhibitor	
0,519	0,033	Neurotransmitter antagonist	
0,524	0,041	Fatty-acyl-CoA synthase inhibitor	
0,55	0,068	Sugar-phosphatase inhibitor	
0,508	0,028	Bisphosphoglycerate phosphatase inhibitor	
0,509	0,031	N-acetylneuraminic 7-O(or 9-O)-acetyltransferase inhibitor	

	0,524	0,047	Platelet adhesion inhibitor
	0,588	0,112	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0,493	0,021	Long-chain-aldehyde dehydrogenase inhibitor
	0,512	0,041	Leukopoiesis stimulant
 <p>3.6 B</p>	0,84	0,016	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
	0,693	0,016	Phosphatidylcholine-retinol O-acyltransferase inhibitor
	0,674	0,015	Kidney function stimulant
	0,643	0,014	All-trans-retinyl-palmitate hydrolase inhibitor
	0,653	0,038	Glutamyl endopeptidase II inhibitor
	0,642	0,031	Ribulose-phosphate 3-epimerase inhibitor
	0,635	0,054	Chlordecone reductase inhibitor
	0,61	0,029	Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor
	0,604	0,026	Pterin deaminase inhibitor
	0,587	0,021	Anticonvulsant
	0,589	0,052	Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor
	0,61	0,083	CYP2J substrate
	0,557	0,034	Fatty-acyl-CoA synthase inhibitor
	0,553	0,035	Insulysin inhibitor
	0,542	0,025	Erythropoiesis stimulant
	0,545	0,028	Trimethylamine-oxide aldolase inhibitor
	0,549	0,036	Dimethylargininase inhibitor
	0,535	0,023	Mannan endo-1,4-beta-mannosidase inhibitor
	0,539	0,028	Phenol O-methyltransferase inhibitor
	0,527	0,019	(R)-Pantolactone dehydrogenase (flavin) inhibitor
	0,607	0,104	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0,544	0,045	Alkylacetylgllycerophosphatase inhibitor
	0,519	0,022	Tpr proteinase (Porphyromonas gingivalis) inhibitor
	0,523	0,034	Gluconate 5-dehydrogenase inhibitor
	0,536	0,052	NADPH-cytochrome-c2 reductase inhibitor
	0,528	0,045	Platelet adhesion inhibitor
	0,53	0,05	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor
	0,576	0,097	Antieczematic
	0,493	0,015	Glycolate dehydrogenase inhibitor
	0,523	0,05	UDP-N-acetylglucosamine 4-epimerase inhibitor
	0,518	0,046	27-Hydroxycholesterol 7alpha-monooxygenase inhibitor
	0,51	0,04	Polyamine-transporting ATPase inhibitor
0,503	0,037	L-glutamate oxidase inhibitor	
0,523	0,069	Omptin inhibitor	
0,516	0,065	Acetylcholine neuromuscular blocking agent	
 <p>3.6 B</p>	0,733	0,044	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
	0,676	0,013	L-glutamate oxidase inhibitor
	0,7	0,076	Phobic disorders treatment
	0,627	0,014	CYP2A8 substrate
	0,637	0,053	Chlordecone reductase inhibitor
	0,603	0,019	Anticonvulsant
	0,61	0,044	5-O-(4-coumaroyl)-D-quinic acid 3'-monooxygenase inhibitor
	0,612	0,082	CYP2J substrate

	0,562 0,54 0,56 0,533 0,487 0,53 0,511 0,535 0,554 0,518	0,04 0,039 0,078 0,051 0,011 0,062 0,048 0,075 0,126 0,092	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor 27-Hydroxycholesterol 7alpha-monooxygenase inhibitor CYP2J2 substrate Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor Aminomuconate-semialdehyde dehydrogenase inhibitor Ribulose-phosphate 3-epimerase inhibitor Phosphatidylcholine-retinol O-acyltransferase inhibitor Kidney function stimulant Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor
 <p>3.6 r</p>	0,733 0,613 0,555 0,557 0,533 0,53 0,535 0,511	0,044 0,011 0,025 0,037 0,051 0,062 0,075 0,057	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor Arylmalonate decarboxylase inhibitor Anticonvulsant Phosphatidylcholine-retinol O-acyltransferase inhibitor Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor Ribulose-phosphate 3-epimerase inhibitor Kidney function stimulant Platelet adhesion inhibitor
 <p>3.6 d</p>	0,761 0,666 0,614 0,616 0,552 0,564 0,553 0,537 0,516	0,036 0,007 0,017 0,07 0,038 0,051 0,065 0,05 0,082	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor Arylmalonate decarboxylase inhibitor Anticonvulsant Nootropic Phosphatidylcholine-retinol O-acyltransferase inhibitor Ribulose-phosphate 3-epimerase inhibitor Kidney function stimulant Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor
 <p>3.10</p>	0,669 0,557 0,572 0,505	0,066 0,031 0,049 0,043	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor Muramoyltetrapeptide carboxypeptidase inhibitor Mannotetraose 2-alpha-N-acetylglucosaminyltransferase inhibitor Leukopoiesis stimulant
 <p>3.11</p>	0,5 0,55	0,013 0,111	CYP2C19 inducer Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
 <p>3.12</p>	0,737 0,734 0,735 0,681 0,656 0,662 0,641 0,628	0,007 0,01 0,044 0,03 0,02 0,027 0,022 0,014	Chloride peroxidase inhibitor 27-Hydroxycholesterol 7alpha-monooxygenase inhibitor Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor Nicotinic alpha2beta2 receptor antagonist Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor Ribulose-phosphate 3-epimerase inhibitor Phosphatidylcholine-retinol O-acyltransferase inhibitor CYP2A8 substrate

	0,61	0,002	Serine protease unspecified inhibitor
	0,621	0,019	L-glutamate oxidase inhibitor
	0,633	0,039	Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor
	0,595	0,005	Taurine-2-oxoglutarate transaminase inhibitor
	0,6	0,01	Glucan 1,4-alpha-maltotetraohydrolase inhibitor
	0,594	0,014	Prostate disorders treatment
	0,595	0,018	All-trans-retinyl-palmitate hydrolase inhibitor
	0,6	0,029	Thioredoxin inhibitor
	0,602	0,034	Alkylacetylgllycerophosphatase inhibitor
	0,608	0,045	5-O-(4-coumaroyl)-D-quinat 3'-monooxygenase inhibitor
	0,557	0,006	Prostate cancer treatment
	0,573	0,023	Phenol O-methyltransferase inhibitor
	0,607	0,062	Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor
	0,579	0,036	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor
	0,539	0,005	Antidiabetic symptomatic
	0,553	0,022	Dermatologic
	0,553	0,031	Cl--transporting ATPase inhibitor
	0,575	0,053	Kidney function stimulant
	0,559	0,041	Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor
	0,531	0,014	Albendazole monooxygenase inhibitor
	0,539	0,029	4-Nitrophenol 2-monooxygenase inhibitor
	0,541	0,031	Gluconate 5-dehydrogenase inhibitor
	0,533	0,026	Glucan 1,4-alpha-maltotriohydrolase inhibitor
	0,549	0,042	Glutathione thiolesterase inhibitor
	0,523	0,018	Long-chain-aldehyde dehydrogenase inhibitor
	0,539	0,035	Polyamine-transporting ATPase inhibitor
	0,547	0,044	UDP-N-acetylglucosamine 4-epimerase inhibitor
	0,515	0,013	Glycolate dehydrogenase inhibitor
	0,55	0,048	NADPH-cytochrome-c2 reductase inhibitor
	0,526	0,025	Mannan endo-1,4-beta-mannosidase inhibitor
	0,526	0,025	Chenodeoxycholoyltaurine hydrolase inhibitor
	0,527	0,031	3-Hydroxybenzoate 6-monooxygenase inhibitor
	0,517	0,024	N-formylmethionyl-peptidase inhibitor
	0,526	0,035	Aminobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor
	0,581	0,094	CYP2J substrate
	0,502	0,018	2-Haloacid dehalogenase inhibitor
	0,604	0,121	Phobic disorders treatment
	0,567	0,085	Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist
	0,58	0,105	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
	0,517	0,042	(R)-6-hydroxynicotine oxidase inhibitor
	0,516	0,044	Pterin deaminase inhibitor
	0,475	0,005	Nicotinic alpha4beta2 receptor antagonist
	0,58	0,116	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0,506	0,045	Dimethylargininase inhibitor
	0,521	0,063	NADPH peroxidase inhibitor
	0,532	0,078	Glutamyl endopeptidase II inhibitor