

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

**ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД «ПРИКАРПАТСЬКИЙ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ВАСИЛЯ СТЕФАНИКА»**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Сабадах Оксана Петрівна

УДК 547.673.+ 547.496.2

ДИСЕРТАЦІЯ
СИНТЕЗ, ВЛАСТИВОСТІ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ТРИАЗЕНІВ
9,10-АНТРАЦЕНДІОНУ І ЙОГО ПОХІДНИХ

02.00.03 – органічна хімія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело _____ Сабадах О.П.

Науковий керівник:
Тарас Тетяна Миколаївна, к. х. н., доц.

Ідентичність всіх екземплярів дисертації засвідчую
Вчений секретар спеціалізованої вченої ради _____ проф. Будішевська О.Г.



АНОТАЦІЯ

Сабадах О.П. Синтез, властивості та біологічна активність триазенів 9,10-антрацендіону та його похідних. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03—органічна хімія. Національний університет «Львівська політехніка», Міністерство освіти і науки України, Львів, 2018.

Дисертаційна робота присвячена розробці ефективних шляхів синтезу триазенів 9,10-антрацендіону, вивчення їх хімічних властивостей та біологічної активності. Метою дисертаційного дослідження є розроблення нових та вдосконалення відомих методів синтезу триазенів антрахінону, вивчення їх властивостей та пошук серед них ефективних і малотоксичних речовин з біологічною активністю.

Нами запропоновано препаративно зручний і простий метод синтезу триазенів 9,10-антрацендіону. З метою одержання триазенів, що містять антрахіноновий фрагмент, була досліджена реакція N-азосполучення 1-(9,10-діоксо-9,10-дигідро-1-антраценіл) діазоній катіонів з аліфатичними, ароматичними і гетероциклічними амінами. Визначені константи швидкості розкладу антрахінонілдіазоній катіона у присутності діетиламіну та проаналізовано вплив аміну на перебіг реакції N-азосполучення під час синтезу триазенів антрахінонового ряду. Розроблено ефективний препаративно зручний новий метод синтезу триазенів ряду 9,10-антрацендіону діазотуванням аміноантрахінону та N-азосполученням з аліфатичними та ароматичними амінами, що підтверджено патентом України. Поставлена мета досягається тим, що діазотування проводять зворотнім методом додавання гарячого розчину аміноантрахінону і нітриту натрію в суміші апротонного полярного розчинника і безводного спирту в співвідношенні 10:0,5-2 до розчину соляної та оцтової кислот у співвідношенні 2:0,5-1 і температури 35-50°C і без виділення діазосполуки використовували при подальшій реакції з амінами з утворенням антрахінон триазенів. Як аміни були використані: 4(3)-амінобензойні кислоти, 4(3)-амінобензолсульфофокислоти, діетаноламін, морфолін, анілін, дифеніл-амін, діетиламін, піперидин, 2-,3-і-4-амінопіридин. З метою пошуку нових поте-

нційно біологічно активних сполук з антрахіноновим фрагментом та встановлення реакційної здатності триазенів була досліджена взаємодія антрахіонотриазенів із сполуками, що містять активну метиленову групу. В якості антрахіонотриазену був обраний 1-(морфолінодіазеніл)-антрацен-9,10-діон, який є легко доступним, а як сполуки з активним метиленовим угрупованням були обрані як класичні СН-к-ти: **3.1**, малононітрил **3.2**, ацетил ацетон **3.3**, етилціаноацетат **3.4**, 5-хлоро-2,3-дигідроіндол-2-он **3.5**, маленова кислота **3.6** так і різноманітні похідні тiazолідинону **3.7-3.15**. Встановлено, що абсолютно у всіх випадках, реакція морфоліноотриазенантрахінона зі сполуками з активною метиленовою групою протікає із заміщенням амінного фрагменту на залишок СН-кислот. Запропоновано імовірний механізм цього процесу, який починається з кислотною деградацією сильно електрофільного протонованого морфоліну та утворенням активної проміжної діазоформи у вигляді ацетату діазонію, який в подальшому піддається нуклеофільній атаці енольною формою СН-кислот **3.1-3.15** з утворенням нових антрахінонових похідних.

Враховуючи, що введення у молекулу фармакофорних угруповань підвищує біологічну активність речовин, було проведено взаємодію галогено-антрахіондіазоній хлоридів з амінами: D,L-тирозином, його метиловим естером і 4-аміноссульфоаніліном (стрептоцид). У випадку 2-хлороантрахінондіазоній хлориду реакція з тирозином приводить до неочікуваного продукту С-азосполучення, а з метиловим естером тирозину- до бажаного продукту N-азосполучення.

Цей цікавий перебіг процесу можна пояснити наступним чином. По-перше, в умовах реакції ароматична амінокислота тирозин **3.35** існує у вигляді бетаїну **3.35a** з вже протонованою аміногрупою і основність атома азоту мізерна. По-друге, індукційний вплив гідроксильної групи приводить до активації атома вуглецю в орто-положенні і відбувається процес С-азосполучення.

Діазоній хлорид бромамінової кислоти в реакції зі стрептоцидом утворює продукт заміщення атома бромом на залишок 4-аміноссульфоаніліну, а діазоній хлорид етилового естеру бромамінової кислоти утворює продукт N-азосполучення.

Стрептоцид **3.47** вступає в реакцію азосполучення з більш основною фенільною аміногрупою, ніж сульфамідною.

1(2)-Аміноантрахінонфосфонові кислоти і **3.49** та їх амонійні солі були синтезовані за методом Дока Фрідмана з відповідних аміноантрахінонів та етилового естеру бромамінової кислоти і запропоновано імовірний механізм їх утворення.

Синтезовано 35 неописаних раніше нових сполук, структура і чистота яких підтверджена методами ^1H , ^{13}C ЯМР-, УФ-, ІЧ-спектроскопії, мас-спектроскопії, елементного аналізу та ТШХ.

Біологічна активність синтезованих у роботі нових сполук була досліджена *in silico* за допомогою веб-ресурсів PASS Online, Antiviral Compound Prediction (AVCPred) і SAR та QSAR.

За результатами віртуального скринінгу за програмою PASS найбільш привабливими напрямками експериментальних біологічних досліджень є скринінг синтезованих сполук на протипухлинну, антимікробну, протитуберкульозну, антиоксидантну, антидіабетичну, антивірусну активності.

Молекулярним докінгом спрогнозована достатня спорідненість антрахінонових структур з фрагментами ДНК d(CGTCAG) протеїну BcL-XI і що свідчить на користь апоптозного механізму протипухлинної активності. Запропоновано на основі докінгових досліджень імовірний механізм реалізації протипухлинної активності.

Триазенантрахінони, за результатами віртуального і експериментального скринінгу, можна віднести до сполук з низькою токсичністю; в цей же час антрахінони з тiazолідиноновим фрагментом майже не токсичні взагалі.

Виявлена Національним інститутом раку(США) висока протипухлинна активність 1-{N'-[3-(4-гідроксифеніл)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден]гідразино} антрахінона **3.25** проти лінії клітинного раку легенів NC1-H460 та раку товстої кишки HCT-116.

Достатньо високу фунгіцидну і бактерицидну активність, що перевищує показники еталонів, показали 1-{N'-[3-(4-гідроксифеніл)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-

5-іліден]гідразино}антрахінону **3.25**, 1-{N'-[2-(2-аміно-4-метилтіазол-5-іл)-2-оксо-етил ідене]гідразино}антрахінон **3.30**, етил{4-бромо-9,10-діоксо-1-[3-(4-сульфоніл-феніл)триаз-1-ен-1-іл]-9,10-дигідроантрацен-2}-карбоксилат **3.49** і 4-бромо-1-фосфоніл-9,10-дигідроантрацен-2-карбонова кислота **3.54**.

Протитуберкульозну дію щодо мікобактерій штаму H₃₇R_v в концентрації 100 мкг/мл проявляють триазени 4-[4-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)триаз-2-ен-1-іл]бензенсульфонова кислота **2.16**, 4-[4-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)триаз-2-ен-1-іл]бензойна кислота **2.18** та антрахінони 1-[N'-(4-оксо-тіоксотіазолідин-5-іліден)гідразино]антрахінон **3.23**, з гетеро-циклічними фрагментами 1-[N'-(4-аміно-2-оксо-2H-тіазол-5-іліден)гідразино] антрахінон **3.28**.

Показано, що діазоній хлорид бромамінової кислоти вступає у реакцію нуклеофільного заміщення атому броду на залишок стрептоциду, але у випадку використання етилату кислоти спостерігається N-азосполучення зі стрептоцидом з утворенням триазенового похідного.

Спрогнозовано *in silico* за допомогою веб-ресурсів PASS Online, Antiviral Compound Prediction (AVCpred), не тільки біологічну активність, але і гостру токсичність ряду синтезованих речовин і встановлено залежність між структурою сполук та величиною активності їх біологічної дії. Експериментальними дослідженнями *in vitro* серед синтезованих сполук ряду триазенів та гідразонів 9,10-антрацендіону визначені речовини з антибактеріальною, протигрибковою, антиоксидантною, та протипухлинною активністю.

Ключові слова: 9,10-антрацендіон, антрахінон, триазени, N-азосполучення, діазотування, фосфонові кислоти, метиленактивні сполуки, тіазолідинонові похідні, комп'ютерне прогнозування, біологічна активність, токсичність, протипухлинна активність, фунгіцидна і бактерицидна дія, протитуберкульозна активність.

SUMMARY

Sabadakh O.P. Synthesis, properties and biological activity of triazenes 9,10-anthracen-dione and its derivatives. - On the rights of manuscript.

Thesis for the Degree of a Candidate of Chemical Sciences in specialty 02.00.03 - organic chemistry. - Lviv Polytechnic National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Lviv, 2019.

The dissertation is devoted to the development of effective ways of synthesis of triazenes 9,10-anthracenedione, the study of their chemical properties and biological activity. Tasks were set in the work.

To propose preparatively convenient and simple methods of synthesis of triazenes 9,10-anthracenedione. In order to obtain the triazenes containing the anthraquinone fragment, the reaction of the N-azo combination of 1-(9,10-dioxo-9,10-dihydro-1-anthracenyl) diazonium cations with aliphatic, aromatic and heterocyclic amines was investigated. The rate constants of the anthraquinonyldiazotization of the cation in the presence of diethylamine are determined and the effect of amine on the reaction of the N-azo combination during the synthesis of triazenes of the anthraquinone series has been analyzed.

An effective preparatively useful new method for the synthesis of triazenes in the 9,10-anthracenedione series by diazotization of aminoanthraquinone and N-azo combination with aliphatic and aromatic amines has been developed, which is confirmed by the Ukrainian patent.

A new method for obtaining anthraquinone hydrazones by interaction of anthraquinonediazotriazenes with methylene compounds is developed. It was found that tyrosine amino acid does not react with N-azo-interconnection with anthraquinonediazotriazene-ionic salts to form the corresponding triazene, but its methylate forms, in similar conditions, the desired anthraquinonediazotriazene. The amino acids do not react with anthraquinonediazotriazene salts to form triazine derivatives. However, in the case of the use of amino acids in this reaction, the resulting anthraquinonediazotriazenes are obtained.

Diazonium chloride of anthranilic acid has been shown to react with a nucleophilic substitution of the bromine atom for the remainder of the streptocide, but in the case of use of the acid ethylate, N-azo combination with streptocide is observed to form the triazine derivative.

The resulting [9,10-anthraquinon-1 (2) -yl] - and (4-bromo-2-carboxyl-9,10-anthraquinon-1-yl) phosphonic acids and their ammonium salts are convenient intermediates for subsequent syntheses of biologically active compounds and the process of synthesis of these acids is investigated.

24 Non-described previously new compounds were synthesized, the structure and purity of which were confirmed by methods of ^1H , ^{13}C NMR, UV, IR spectroscopy, mass spectroscopy and elemental analysis. Predict in silico, using PASS Online, Antiviral Compound Prediction (AVCpred) web resources, not only biological activity but also acute toxicity of a number of synthesized substances and establishes the relationship between the structure of compounds and the magnitude of their biological activity.

The directions of experimental studies of synthesized compounds are shown based on the results of computer prediction. Compounds with high selective bactericidal, fungicidal and antitumor effects were identified.

Key words: 9,10-anthracene, triazenes, N-azo-compounds, diazotization, phosphonic acids, methylene compounds, thiazolidinone derivatives, computer prediction, biological activity.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сабадах О.П. Амінокислотні похідні 9,10-антрахінону. Їх синтез та дослідження /О.П.Сабадах, Л.Д.Болібрух, Т. М.Тарас //Вісник національн. Ун-ту «Львівська політехніка».–Вид-во Львів. Держ. Ун-ту “Вища школа”, –2007. –№590. –С.88–91.

2. Сабадах О.П. Синтез потенційно біологічно активних сполук на основі похідних 9,10-антрахінону /О.П.Сабадах, М.З.Федорів, О.З.Комаровська–Порохнявець, Т.М.Тарас //Вісник національн. Ун-ту «Львівська політехніка».–Вид-во Львів. Держ. Ун-ту “Вища школа”, –2008. –№ 622. –С.47–50.

3. Сабадах О.П. Синтез триазенів на основі похідних 9,10-антрахінону/ О.П.Сабадах, Є.Р.Лучкевич, Т.М.Тарас //Вісник національн. Ун-ту «Львівська політехніка».–Вид-во. Львів. Держ. Ун-ту “Вишашкола”,–2010.–№ 667.–С.144– 146.

4. Сабадах О.П. Реакції N–азосполучення антрахінон – діазоній катіона / О.П.Сабадах, Є.Р.Лучкевич, Т.М.Тарас // *Вісник національн. Ун-ту «Львівська політехніка»*.–Вид–во. Львів. Держ. Ун–ту “Вища школа”,–2011.–№ 700.–С.104–107.

5. Сабадах О.П. Поведінка антрахінон–діазоній катіону в реакціях N–азосполучення /О.П.Сабадах, Є.Р.Лучкевич, Т.М.Тарас // *Вісник національн. Ун-ту «Львівська політехніка»*.–Вид–во Львів. Держ. Ун–ту “Вища школа”,–2012.–№ 726.–С. 134–137.

6. Сабадах О.П. Вплив аніонів та середовища на реакцію азосполучення 9, 10 – антрахінон–діазоній катіону /О.П.Сабадах, Є.Р.Лучкевич, Т.М.Тарас // *Вісник національн. Ун-ту «Львівська політехніка»*.–Вид–во Львів. Держ. Ун–ту “Вища школа”,–2013.–№ 761.–С. 158–162.

7. Сабадах О.П. Підбір умов синтезу триазенів антрахінонового ряду/ О.П. Сабадах, Є.Р.Лучкевич, Т.М.Тарас // *Вісник національн. Ун-ту «Львівська політехніка»*.–Вид–во Львів. Держ. Ун–ту “Вища школа”,–2014.–№ 787.–С.249-253.

8. Сабадах О.П. Синтез триазеновых производных 9, 10–антрахинона / О.П.Сабадах, Е.Р.Лучкевич, Т.М.Тарас, В.П.Новиков // *Журнал органической химии*. –Т.51, № 2.–2015.–С. 287–288.

9. Sabadakh O.P. The application of anthraquinone -based triazenes as equivalents of diazonium salts in reaction with methylene active compounds /O.Sabadakh, A. Lozynskiy, E.Luchkevych, T.Taras, R.Vynnytska, O.Karpenko, V.Novikov, R.Lesyk // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*.–2018.–Vol.193,№7.–P.409-414

10. Патент 59328 Україна, МПК 2011.01 С07С 245/00 Спосіб отримання триазенів ряду 9, 10-антрахінону / О.П.Сабадах, М.Г.Мокляк, Є.Р.Лучкевич, Т.М. Тарас, В.М.Луцишин, І.В.Олянюк // Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника. –№59328; заявл. 28.10.2010.; опубл. 10.05.2011; Бюл. №9.(Особистий внесок–участь у патентному пошуку, плануванні та виконанні експериментальних досліджень, узагальненні результатів, оформлення патенту на корисну модель).

11. Сабадах О.П. Синтез амінокислотних похідних 9,10-антрахінону /О.П. Сабадах, А.Р.Рев’юк, Т.М.Тарас //Збірка тез доповідей Першої всеукраїнської наукової конференції студентів, аспірантів і молодих вчених «Хімічні проблеми сьогодення».–Донецьк, 27-29 березня 2007–Донецьк: ДонНУ, – 2007. – С.80.

12. Сабадах О.П. Синтез β – антрахінонфосфонової кислоти / О. П. Сабадах, А. Р.Рев'юк, О.І.Братчук, Т.М.Тарас // Матеріали VI Всеукраїнської конференції молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії, м. Харків 3 – 6 червня 2008 р. – Харків. – 2008 – С.88

13. Сабадах О.П. Особливості реакцій діазотування похідних аміноантрахінону /О.П.Сабадах, Л.М.Заяць, Є.Р.Лучкевич, Т.М.Тарас //Матеріали XII наукової конференції «Львівські хімічні читання 2009», м.Львів 1-4 червня 2009р.–Львів.–2009-С.81

14. Сабадах О.П. Реакції тетрафторборату –9,10–антрахінон–1–діазонію з амінокислотами /О.П.Сабадах, Є.Р. Лучкевич, Т.М.Тарас //Збірка тез доповідей Четвертої Всеукраїнської наукової конференції студентів, аспірантів і молодих вчених «Хімічні проблеми сьогодення», м.Донецьк 16–18 березня 2010р.–Донецьк: «Ноулідж», –2010 – С.145.

15. Сабадах О.П. Реакції тетрафторборату – 9, 10 – антрахінон – 1 – діазонію з ароматичними амінами / О.П.Сабадах, Є.Р.Лучкевич, Т.М.Тарас // Збірка тез доповідей Одинадцятої Всеукраїнської наукової конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» м. Київ 19–21 травня 2010р. –Київ: Київський національний університет ім. Т. Шевченка –2010 –С.85

16. Сабадах О. П. Реакційна здатність 9, 10–діоксо–9,10–дигідроантрацен–діазоній катіону /О.П.Сабадах, Є.Р.Лучкевич, Т.М.Тарас //Збірка тез доповідей XXII Української конференції з органічної хімії м. Ужгород, 20–25 вересня 2010 р.– Ужгород:«Патент». –2010–С.125.

17. Sabadakh O. P. Computer prediction of biological activity of derivatives of 9, 10 – anthraquinone / O. P. Sabadakh, E. R. Luchkevych, O. Z. Komarovska – Porohnjavets, T. M. Taras // Збірка тез доповідей 4th International symposium « Methods and Applications of Computational Chemistry ». Lviv, Ukraine, 28 June–2 July 2011.–P. 149.

18. Сабадах О.П. Одержання 4–бром –1–антрахінонфосфонової кислоти /О.П. Сабадах, Є.Р.Лучкевич, Т.М.Тарас //Збірка тез доповідей Дванадцятої Всеукраїнської наукової конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» м. Київ 19-21травня 2011р.–Київ: Київський національний університет ім. Т. Шевченка–2011 – С. 85.

19. Sabadah O.P. Synthesis of bio – active triazenes on the basis of 9, 10 – antraquinone derivatives with heterocyclic fragments / O.P.Sabadakh, E.R.Luchkevych, T.

M.Taras, V.P.Novikov //6th International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles CNCH–2012. 12th–16th November, 2012, Kharkiv, Ukraine Book of Abstracts. – Kharkiv, Ekskluziv Publ.,–2012.–P. 93.

20. Сабадах О.П. Вплив середовища в реакціях N – азосполучення антрахінон – діазоній катіону /О.П.Сабадах, Д.М.Галярник, Є.Р.Лучкевич, Т.М.Тарас //Збірка тез доповідей Чотирнадцятої Міжнародної конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» м.Київ 15-17 травня 2013р.–Київ: Київський національний університет ім. Т.Шевченка –2013 –С.78.

21. Сабадах О.П. Синтез циклічних похідних 1–аміно–9,10–антрахінону /О.П. Сабадах, Ю.І.Дейчаківський, Є.Р.Лучкевич, Т.М.Тарас //Збірка тез доповідей Чотирнадцятої Міжнародної конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» м.Київ 15–17 травня 2013р.–Київ: Київський національний університет ім. Т. Шевченка–2013– С.87.

22. Сабадах О.П. Протийони 9,10–антрахінон–діазоній катіону в реакціях N-азосполучення /О.П.Сабадах, Є.Р.Лучкевич, Т.М.Тарас, В.П.Новіков //Матеріали ХХІІІ Української конференції з органічної хімії (Чернівці 16–20 вересня 2013р.)–Чернівці: Чернівецький нац. Ун–т.–2013–С. 378.

23. Сабадах О.П. Дослідження біологічної активності синтезованих триазенів ряду 9,10-антрахінону /О.П.Сабадах, В.І.Шупенюк, Т.М.Тарас, Дейчаківський Ю.І. //Збірка тез доповідей ХІХ Міжнародна наукової конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» м.Київ 22–24 травня 2018р.–Київ: Київський національний університет ім. Т. Шевченка–2018–С.101

ЗМІСТ

| | |
|---|----|
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ..... | 13 |
| ВСТУП..... | 15 |
| РОЗДІЛ 1. ТРИАЗЕНОВІ ПОХІДНІ 9,10-АНТРАЦЕНДІОНУ, ЇХ СИНТЕЗ, ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)..... | 21 |
| 1.1. Триазени: класифікація і номенклатура..... | 21 |
| 1.2. Синтез та хімічні властивості триазенів антрахінонового ряду..... | 22 |
| 1.3. Біологічна активність аміновмісних антрахінонів..... | 27 |
| РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТРИАЗЕНОВИХ ПОХІДНИХ АНТРАЦЕНДІОНОВОГО РЯДУ..... | 34 |
| 2.1. Поведінка антрацендіон-діазоній катіона в реакціях N-азосполучення..... | 34 |
| 2.2. Синтез триазенів антрахінонового ряду..... | 39 |
| 2.3. Кінетичне вивчення перебігу реакції діазонійсульфату антрахінону з діетиламіном..... | 44 |
| 2.4. Експериментальна частина..... | 48 |
| 2.4.1 Методи аналізу сполук..... | 48 |
| 2.4.2 Методики синтезу речовин..... | 49 |
| 2.5. Короткі висновки..... | 53 |
| РОЗДІЛ 3 СИНТЕЗ ПОТЕНЦІЙНО БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ 9,10 – АНТРАЦЕНДІОНУ..... | 55 |
| 3.1. Використання триазенів 9,10 – антрацендіону у реакціях зі сполуками з активними метиленовими групами..... | 55 |
| 3.2. Синтез триазенів на основі заміщених антрахінонів..... | 60 |
| 3.3 Синтез антрахінонфосфонових кислот..... | 65 |
| 3.4. Експериментальна частина..... | 68 |

| | | |
|--|---|-----|
| 3.4.1 | Методики проведення реакцій 9,10–антрахінонтриазенів із сполуками з активними метиленовими групами..... | 68 |
| 3.4.2 | Методики синтезу триазинів на основі заміщених антрахінонів..... | 73 |
| 3.4.3 | Методики синтезу антрахінонфосфонових кислот..... | 75 |
| 3.5. | Короткі висновки..... | 76 |
| РОЗДІЛ 4. БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК... | | 78 |
| 4.1. | Віртуальний скринінг біологічної активності..... | 78 |
| 4.2. | Застосування молекулярного докінгу у прогнозуванні біологічної активності..... | 86 |
| 4.3. | Токсичність синтезованих речовин..... | 87 |
| 4.3.1. | Прогнозована гостра токсичність..... | 88 |
| 4.3.2. | Експериментальна гостра токсичність..... | 88 |
| 4.4. | Протипухлинна активність..... | 91 |
| 4.5. | Антимікробна активність..... | 93 |
| 4.6. | Протитуберкульозна активність..... | 97 |
| 4.7. | Короткі висновки..... | 99 |
| ВИСНОВКИ..... | | 101 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... | | 103 |
| ДОДАТКИ..... | | 147 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

| | |
|------------|---|
| Ac | - ацетил |
| Ala | - аланін |
| Bu | - бутил |
| DMF` | - диметилформа́мід |
| DMSO | - диметилсульфоксид |
| E.coli | - <i>Escherichia coli</i> |
| Et | - етил |
| Gly | - гліцин |
| i-Pr | - ізопропіл |
| Me | - метил |
| Met | - метіонін |
| MNA | - Mulilevel Neighbourhoods of Atoms |
| Ph | - феніл |
| PASS | - Prediction of Activity Spectra for Substances |
| Pr | - пропіл |
| Pu | - піридин |
| Ser | - серин |
| St. aureus | - <i>Staphylococcus aureus</i> |
| St. | - <i>Staphylococcus</i> |
| Tyr | - тирозин |
| Val | - валін |
| АТФ | - аденозинтрифосфат |
| год | - година |
| д | - дублет |
| дд | - дублет дублетів |
| ДНК | - дезоксирибонуклеїнова кислота |
| ІЧ | - інфрачервоний |
| кв | - квартет |
| м | - мультиплет |

| | |
|-----------|------------------------------|
| м.ч. | - мільйонні частки |
| рис. | - рисунок |
| с | - синглет |
| сп. | - сполука |
| т | - триплет |
| табл. | - таблиця |
| $T_{пл.}$ | - температура плавлення |
| ТШХ | - тонко-шарова хроматографія |
| хв | - хвилина |
| шс | - широкий синглет |
| ЯМР | - ядерний магнітний резонанс |

ВСТУП

Актуальність роботи. Хімія 9,10-антрацендіону і його похідних давно відокремилась в окрему галузь органічної хімії. Це обумовлено тим, що фрагмент антрахінону є важливим будівельним блоком для одержання цілого ряду барвників, лікарських засобів (проносних - емодін, дантрон; протималярійних – руфігалол; протипухлинних - мітоксантрон, піксантрон, антрацикліни; протизапальних – діацереїн), ДНК-барвників для цитометрії і флуоресцентної мікроскопії, окисно-відновних каталізаторів. Ряд похідних антрацену поширені у природі (алоє, листя сенни, ревінь, тощо). Тому, у зв'язку з практично цінним комплексом властивостей похідних антрацендіону, хімія цих сполук інтенсивно розвивається. Перспективним напрямком досліджень є цілеспрямований синтез та дослідження хімічних і біологічних властивостей нових сполук ряду антрахінону, особливо його триазенових та гетероциклічних похідних. Актуальність дослідження останніх обумовлена не тільки синтетичними задачами, але і задачами теоретичної хімії. Необхідно зазначити, що незважаючи на накопичений достатньо об'ємний експериментальний матеріал із синтезу та дослідження реакційної здатності похідних антрахінону, на теперішній час існують певні прогалини, до яких можна віднести дослідження синтезу та властивостей триазенових похідних антрахінону. Таким чином, вирішення цих проблем є важливим і актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є частиною фундаментальних досліджень кафедри неорганічної та фізичної хімії, а в теперішній час кафедри хімії середовища та хімічної освіти Державного вищого навчального закладу «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника» та виконувалась в межах науково-дослідних робіт «Розробка науково-теоретичних основ синтезу нових нітрогеновмісних похідних 9,10-антрахінону, як потенційних біологічно-активних сполук та барвників» (№ держреєстрації 0109U001420) і «Синтез новітніх біологічно-активних сполук на

основі нітрогеновмісних гетеросистем та триазенів антрахінонового ряду» (№ держреєстрації 0113U006314).

Мета та завдання досліджень. Метою дисертаційного дослідження є розроблення нових та вдосконалення відомих методів синтезу триазенів антрахінону, вивчення їх властивостей та пошук серед них ефективних і малотоксичних речовин з біологічною активністю.

Для досягнення цієї мети необхідно було виконати наступні завдання:

- запропонувати препаративно зручні і прості методи синтезу триазенів антрахінону;
- синтезувати нові триазенові похідні антрахінону та встановити перебіг процесу їх синтезу;
- встановити закономірності та оптимальні умови синтезу триазенів антрахінону;
- синтезувати на основі триазенів антрахінону нові біологічно активні речовини;
- вивчити фізико-хімічні характеристики одержаних сполук;
- провести віртуальний скринінг за програмою PASS біологічної активності синтезованих сполук;
- здійснити комп'ютерне прогнозування гострої токсичності досліджуваних речовин;
- провести *in silico* молекулярний докінг нових синтезованих сполук щодо протипухлинної дії;
- провести експериментальні *in vitro* біологічні дослідження досліджуваних речовин, визначити перспективні сполук-лідери для подальших випробувань.

Об'єкт дослідження: методи синтезу, фізико-хімічні властивості, віртуальний комп'ютерний *in silico* та експериментальний *in vitro* біологічний скринінг синтезованих похідних антрахінону, реакції азосполучення і фосфорилування.

Предмет дослідження: антрахіонотриазени, антрахіонгідрозони, 1- і 2-антрахіонфосфонові кислоти та їх амонійні солі.

Методи дослідження: сучасні методи органічного синтезу, елементний аналіз, хроматографія (препаративна, колонкова, ТШХ), спектральні методи (УФ, ІЧ, ^1H і

¹³C ЯМР), хромато-мас-спектроскопія, віртуальний *in silico* та експериментальний *in vitro* біологічний скринінг.

Наукова новизна отриманих результатів. В результаті виконання проведених досліджень було вперше:

- Створено препаративно простий та зручний метод синтезу триазенів на основі реакції діазотування 1-аміно-9,10-антрахінону з наступним N-азосполученням з амінами.

- Визначені константи швидкості розкладу антрахінонілдіазоній катіона у присутності діетиламіну та проаналізовано вплив аміну на перебіг реакції N-азосполучення під час синтезу триазенів антрахінонового ряду.

- Розроблено новий метод одержання антрахінонгідразонів шляхом взаємодії триазенантрахінонів з метиленактивними сполуками.

- Встановлено, що амінокислота тирозин не вступає в реакцію N-азосполучення з антрахінондіазонієвими солями з утворенням відповідного триазену, однак її метилат утворює в аналогічних умовах бажаний антрахінонтриазен.

- Показано, що діазоній хлорид бромамінової кислоти вступає у реакцію нуклеофільного заміщення атому броду на залишок стрептоциду, але у випадку використання етилату кислоти спостерігається N-азосполучення зі стрептоцидом з утворенням триазенового похідного.

- Одержанно [9,10-антрахінон-1(2)-іл]- та (4-бром-2-карбоксил-9,10-антрахінон-1-іл)фосфонові кислоти та їх амонійні солі і досліджено перебіг процесу синтезу цих кислот.

- Спрогнозовано *in silico* біологічну активність та гостру токсичність ряду синтезованих речовин і встановлено залежність між структурою сполук та величиною активності їх біологічної дії.

- Запропоновано на основі докінгових досліджень імовірний механізм реалізації протипухлинної активності.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено препаративно прості та зручні нові методики синтезу раніше неописаних 35-ти нових і для декілька відомих похідних 9,10-антрахінону.

Ціленаправлений органічний синтез дав змогу отримати речовини, яким за результатами експериментального біологічного скринінга притаманна висока протипухлинна, фунгіцидна, бактерицидна, протитуберкульозна активності при низькому показнику гострої токсичності і є перспективними для подальших досліджень.

Триазени і фосфонові кислоти 9,10-антрахінону є зручними проміжними продуктами для синтезу на їх основі нових біологічно активних сполук.

Фрагменти роботи впроваджено у навчальний та науковий процеси Державного вищого навчального закладу «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника», Національного університету «Львівська політехніка», Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Національного фармацевтичного університету, Державного вищого навчального закладу «Український державний хіміко-технологічний університет» (акти впровадження від 05.09.2017р., 14.09.2017р., 05.10.2017, 07.11.2017р., 15.11.2017р., відповідно).

Особистий внесок здобувача. Автором дисертаційної роботи зроблена детальна обробка поставлених завдань, проведено літературний пошук та аналітичний огляд наукової літератури, планування та виконання експериментальної частини роботи, інтерпретація фізико-хімічних, хроматографічних і спектральних даних для встановлення будови синтезованих сполук, обробка результатів біологічних досліджень, формулюванні основних положень та висновків роботи.

Постановка завдань, планування, аналіз та обговорення результатів дослідження, формування основних положень та висновків роботи здійснювались разом з науковим керівником к.х.н., доц. Тарас Т. М., спектральні дослідження - сумісно з к.х.н., пров.н.с. Поволоцким М. Й. (Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ), біологічні дослідження - віртуальні з д.б.н., проф. Поройковим В. В.

(Федеральна державна бюджетна наукова установа «Науково-дослідний інститут біомедичної хімії імені В. Н. Ореховича», Москва, Росія) та експериментальні: з протипухлинної - з доктором В. Л. Нараянаном (Національний інститут раку, Бетесда, США), з протитуберкульозної - з к.мед.н.,зав. Бактеріологічною лабораторією О. П. Заргаряном (КУ ЛОР «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний лікувально-діагностичний центр», Львів), з антимікробної – з к.х.н., доц. Комаровською-Порохнявець О.З. (Національний університет «Львівська політехніка», Львів).

Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи доповідались на Першій всеукраїнській науковій конференції студентів, аспірантів і молодих вчених «Хімічні проблеми сьогодення» (Донецьк, 2007р.), VI Всеукраїнській конференції молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії (Харків, 2008р.), XII Науковій конференції «Львівські хімічні читання 2009» (Львів, 2009р.), Четвертій Всеукраїнській науковій конференції студентів, аспірантів і молодих вчених «Хімічні проблеми сьогодення» (Донецьк, 2010р.), Одинадцятій Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» (Київ, 2010р.), XII Українській конференції з органічної хімії (Ужгород, 2010р.), Дванадцятій Всеукраїнській конференції з міжнародною участю студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії», (Київ, 2011р.), 4th International symposium «Methods and Applications of Computational Chemistry», (Львів, 2011р.), 6th International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles CNCH-2012 (Харків, 2012р.), Чотирнадцятій Міжнародній конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» (Київ, 2013р.), XIII Українській конференції з органічної хімії (Чернівці, 2013р.), Міжнародному науковому конгресі «Modern Directions in Chemistry, Biology, Pharmacy and Biotechnology» (Львів, 2015р.).

Публікації. Зміст дисертаційної роботи висвітлено у 22 наукових працях, з яких 7 статей у науковому фаховому виданні України, 2 статті – у наукових періодичних виданнях інших держав, тезах 12 доповідей на конференціях, одержано 1 патент України.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 142 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, 4 розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 10 таблицями 9 схемами та 1 рисунком. Бібліографія налічує 397 посилань.

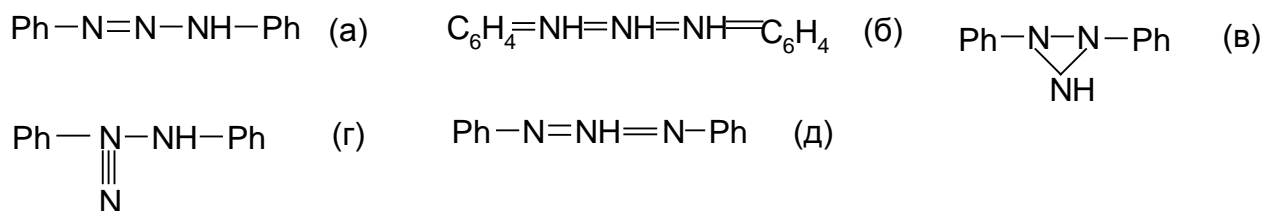
РОЗДІЛ 1

ТРИАЗЕНОВІ ПОХІДНІ 9,10-АНТРАЦЕНДІОНУ, ЇХ СИНТЕЗ, ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Триазени: класифікація і номенклатура

Триазени вперше були одержані П. Грісом [1,2] у далекому 1862 році при реакції діазотування в умовах недостатньої кількості мінеральної кислоти. Напочаток їм приписували декілька структурних формул (а-д)



У теперішній час загальноприйнятою є формула (а) Кекуле [3], тому що формули (б), (г) і (д) містять п'ятиковалентний атом азоту і є невірними, а за допомогою форми (в) неможливо пояснити деякі властивості тризаміщених триазенів.

Триазени, які можна розглядати як заміщені похідні неіснуючої основи $\text{HN}=\text{N}-\text{NH}_2$, поділяють на три основні групи:

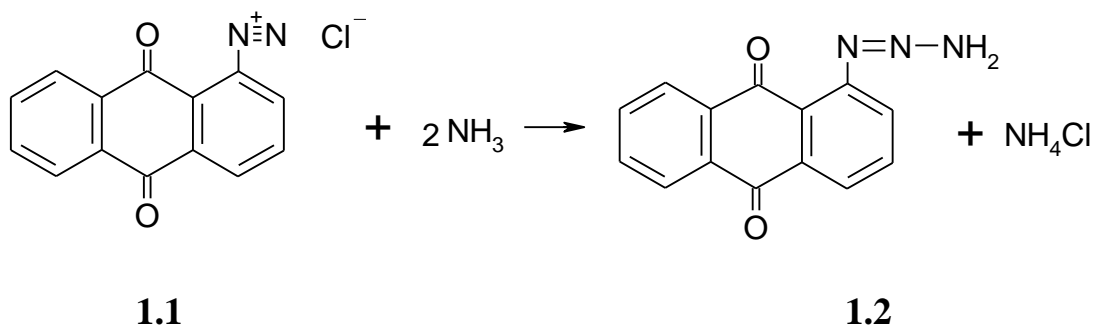
1. Монозаміщені - $\text{R}-\text{N}=\text{N}-\text{NH}_2$
2. Дизаміщені - $\text{R}-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-\text{R}'$
3. Тризаміщені - $\text{R}-\text{N}=\text{N}-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}^1 \\ \diagdown \text{R}^2 \end{array}$

де: R , R^1 , R^2 – ароматичні або аліфатичні замісники, R^1 або R^2 також може бути неорганічним залишком.

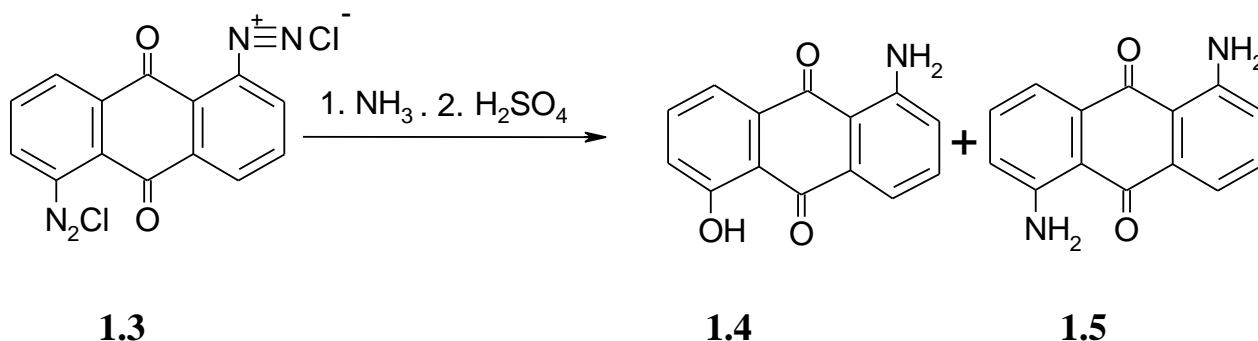
На теперішній час у літературі описано достатньо велику кількість триазенів, більшість з яких є похідними бензенового ряду [4-14]. Однак на сьогодні існує обмаль відомостей про аналогічні чи сполуки антрахінонового ряду.

1.2. Синтез та хімічні властивості триазенів антрахінонового ряду.

Перше згадування про триазени антрахінону з'явилося у 1902 році [15]. Вакер при додаванні карбонату амонію до водного розчину антрахінон-1-діазоній хлориду **1.1** отримав 1-триазеноантрахінон **1.2** згідно нижченаведеної реакції.

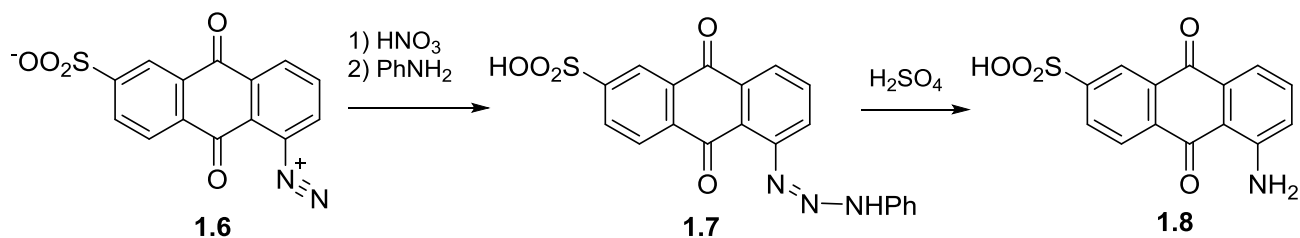


Аналогічно при дії аміаку на 1,5-бисдіазоантрахінон **1.3** Вакером було отримана білу кристалічну речовину, при розкладі якої під дією сульфатної кислоти утворювались 1-аміно-5-гідроскиантрахінон **1.4** та діаміноантрахінон **1.5** [16].

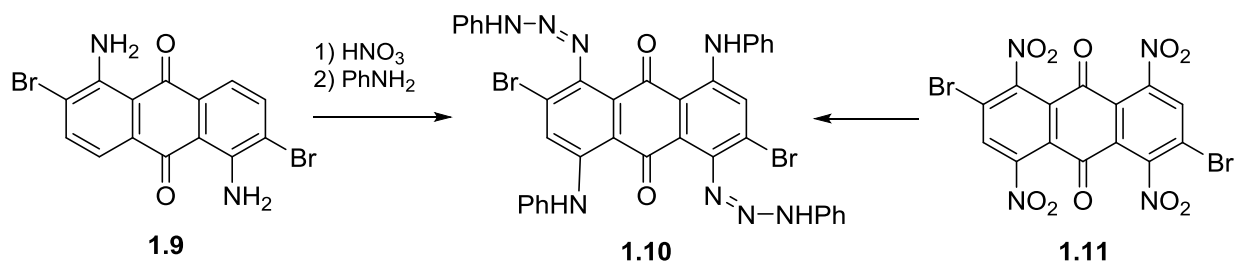


Найбільш можливо, що сполуки **1.4** і **1.5** утворюються внаслідок розкладу проміжного 1,5-триазеноантрахінону.

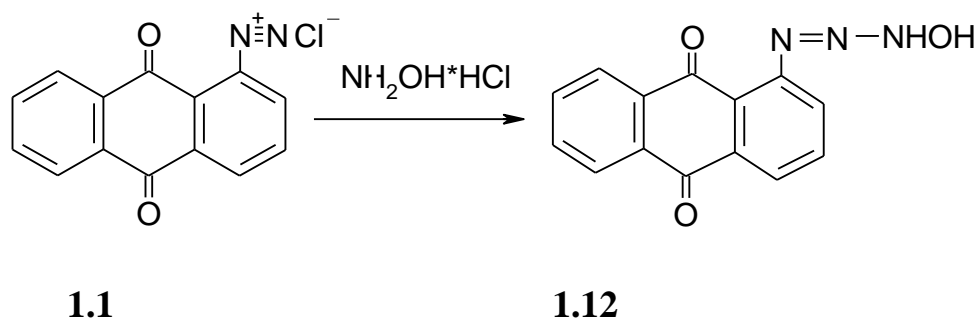
У цей же час іншими авторами були здійснено декілька спроб отримати триазенантрахінони. Так, наприклад, Шоль і Крігель [17] одержали з 1-дізонійантрахіноноїл сульфату **1.6** бажаний триазен **1.7**, який при надлишку сульфатної кислоти розкладався до 1-аміноантрахінон-6-сульфоїкислоти **1.8**.



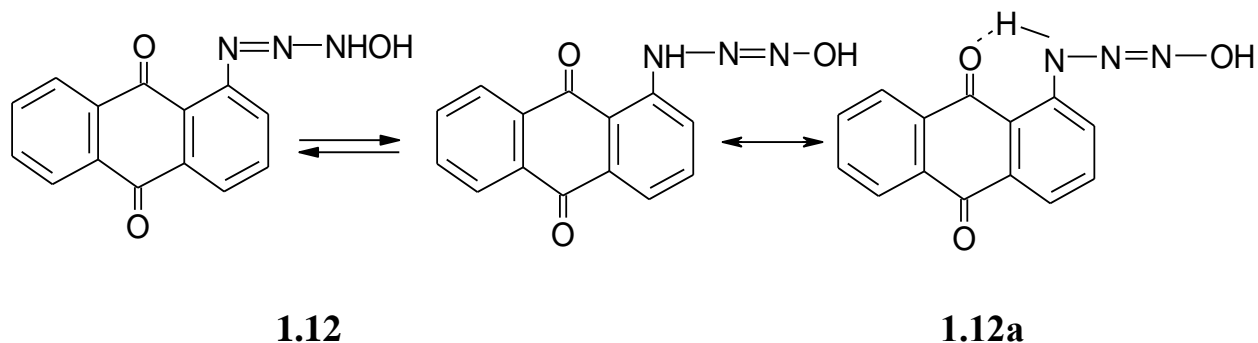
Ще через рік Шоль і Крігель одержали бістриазен **1.10** наступними перетвореннями: з 1,5-діаміно-2,6-дібромантрахінону **1.9** обробкою нітратною кислотою при 100⁰С та з дибромотетранітроантрахінону **1.11** – обробкою аніліном при 100⁰С:



Необхідно зазначити, що, починаючи з 1905 року по 1958 рік (протягом 54 років!) було опубліковано лише три наукові статті, присвячені триазенантрахінонам [18-20]. Гатерман зі співр. [18,19], а потім Лінос-Грей та Сімонсен отримали декілька стійких N-гідрокситриазенантрахінонів сполученням діазонієвих солей антрахінону **1.1** з гідроксиламін гідрохлоридом як у присутності ацетату натрію, так і без нього.

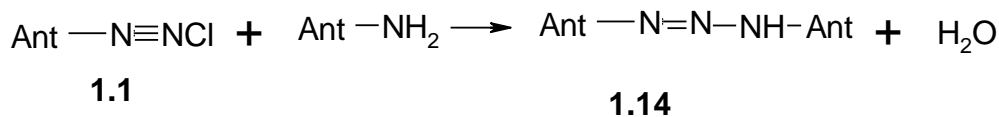
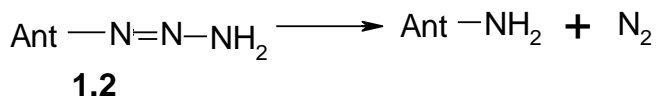
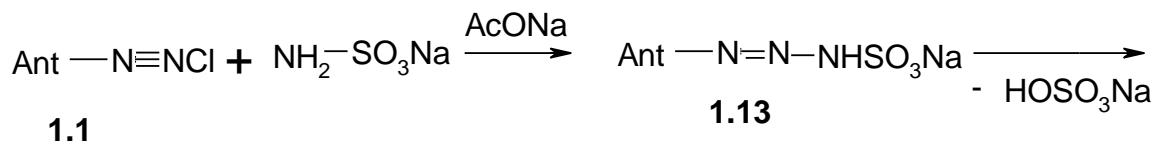


Наступні дослідження триазенантрахінонів виконані у групі Д.З. Завельського [21,22], які розглядали процеси розпаду гідрокситриазен-антрахінону. Вищу стабільність гідрокситриазенантрахінонів вони пояснили стабілізацією триазенового угруповання завдяки утворенню водневого зв'язку між атомом кисню карбонільної групи антрахінону та атомом водню у триазеновому угрупованні.

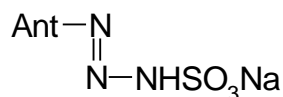
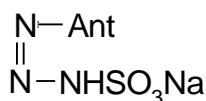


Цими ж авторами досліджено одержання триазенсульфамінової кислоти і показано, що натрієва сіль сульфамінової кислоти досить складно реагує з солями діазонію, за винятком діазотованого 1-аміноантрахінону. Автори це пояснили нестабільністю антрахінонтриазен-N-сульфокислот, які після утворення, повільно розкладаються на азот, сульфітну кислоту і амін. Останній з сіллю діазонію, яка наявна в реакційному середовищі, утворює симетричний триазен-бісантрахінон **1.14** (схема 1.1).

Схема 1.1.



Достовірність схеми 1.1 вони підтвердили одержанням ряду метиларилтриазен-N-сульфокислот [22], а також тим, що 1-антрахінонілтриазен-N-сульфонат **1.13** має невисоку стійкість. Ці автори встановили, що триазен **1.13** існує у вигляді форм: жовтого кольору – **1.13а** і червоного кольору **1.13б**. Вони запропонували, що обидві форми триазенсульфонату **1.13а,б** є, відповідно, цис- і транс- ізомерами.

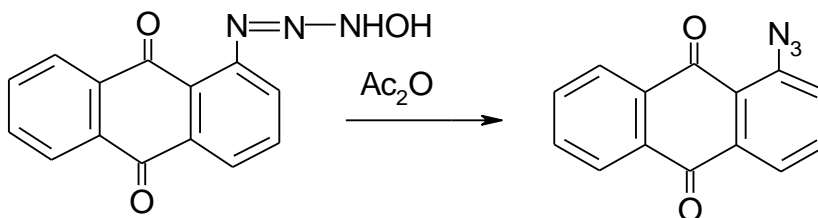


1.13а – жовтий

1.13б - червоний

Цис- і транс- ізомери **1.13а,б** є таутомерними сполуками і не можуть бути стійкими. Подвійний зв'язок між атомами азоту в триазеновій групі не є строго фіксованим і може змінювати своє положення. Тому, висновок авторів [21,22], щодо цис-транс ізомерії дизаміщених триазенів антрахінону **1.13а,б**, є помилковим.

1-Антрахінонтриазен-N-сульфонат **1.13** не утворює азобарвники з фенолами та амінами як в основному, так і в кислому середовищі, а 1-гідрокситриазеноантрахінон **1.12** та його похідні при дії ацетатного ангідриду перетворюються в 1-азидоантрахінон **1.15**.



1.12

Подібне перетворення також відбувається при дії формальдегіду і луку у водному розчині [18].

Термічний розклад триазенів, в тому числі і похідних антрахінону, вивчав Пучков В. А. зі співр. [23-26]. Серед продуктів розкладу N-заміщених триазенантрахінонів були знайдені: 1-аміноантрахінон, вихідні аміни, азот та смолисті речовини.

Триазени здатні утворювати молекулярні сполуки, вони можуть виступати як основи, так і як кислоти. Синтезовано велику кількість металічних похідних арилтриазенів [4], але взагалі невідомі до цього часу подібні сполуки на основі триазенантрахінонів.

На теперішній час найбільше посилань на методи одержання антрахінонових триазинів згідно баз даних SciFinder[®] та Reaxys[®] представлено наступними науковими групами: Булгакової та Горностаєва Л. М, (24 посилання, 2000-2006 р.р.), Левданського В. А. і Полежаєвої Н. І. (26 пос., 2006-2008 р.р.), Гореліка М. В. і Хараша М. С. (11 пос., 1976, 1977 р.р.) і нашою – Тарас Т. М. і Сабадах О. П. (16 пос., 2015.).

Необхідно зазначити, що запропоновані відомими науковими групами методики синтезу триазенів не є оптимальними і потребують покращення. Виходи триазенів коливаються у широких межах і не завжди є задовільними. Виходи триазенівантрахінонів складають від 6% до 82%.

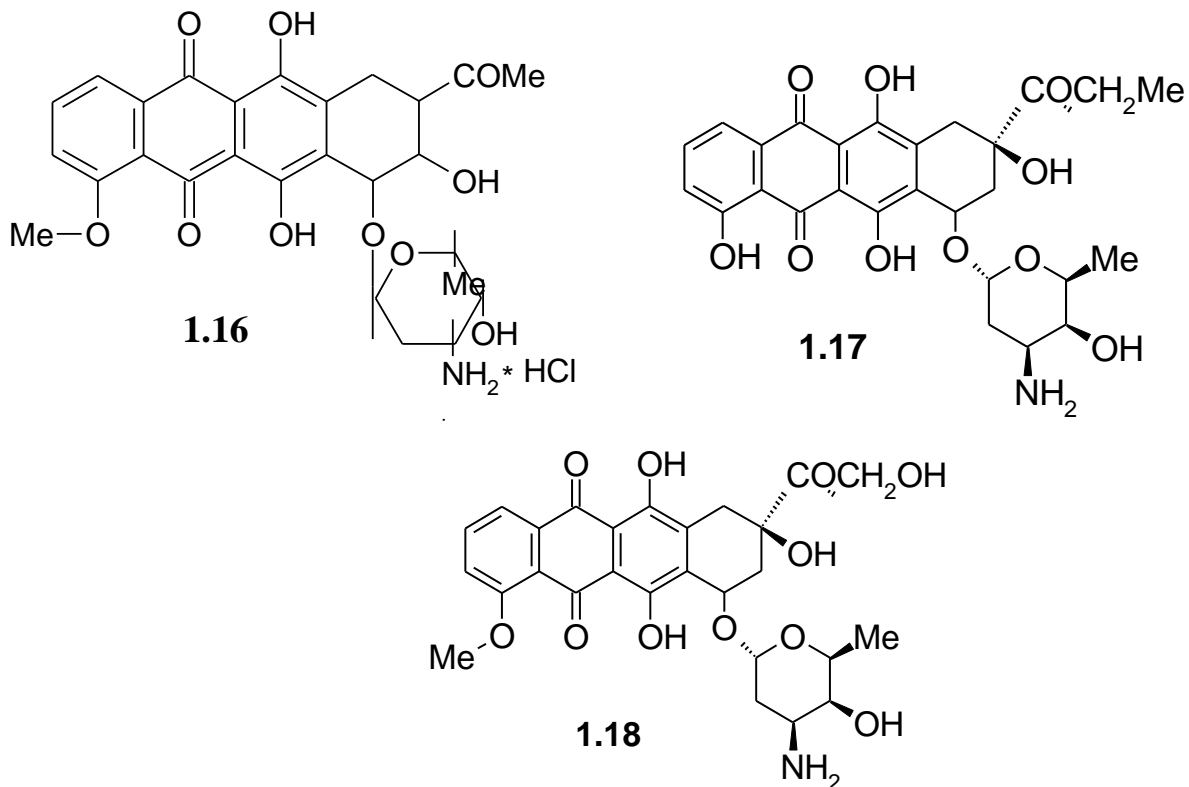
Таким чином актуальним є завдання розроблення нових та покращення існуючих методів одержання триазенантрахінонів з метою підвищення їх виходу. Вирішенню цієї проблеми присвячуються наші подальші дослідження.

1.3. Біологічна активність аміновмісних антрахінонів.

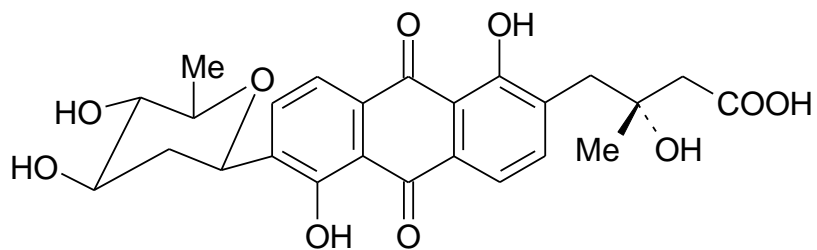
Похідні антрахінону достатньо широко застосовуються як аналітичні реагенти, барвники, каталізатори, лікарські препарати, біологічно активні сполуки тощо [27-31].

У світовій науковій літературі достатньо уваги приділено питанню дослідження біологічної активності різноманітних похідних антрахінонів [32-223]. Особливо широко досліджується їх протиракова активність [224-325], Цілий ряд цих сполук використовується як лікарські препарати. Нижче наведені деякі похідні антрахінонів, що проявляють підвищену біологічну активність.

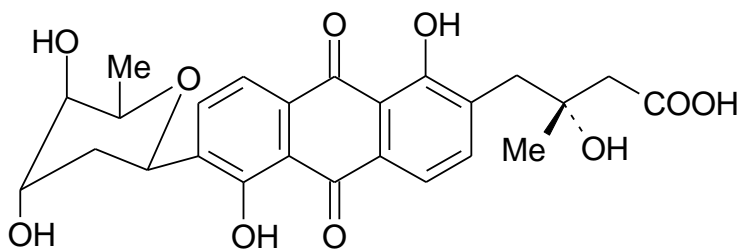
Відомий представник похідних антрахінонів є рубоміцину гідрохлорид (*Rubomycini hydrochloridum*) **1.16**, карміноміцин (*Carminomycinum*) **1.17** та доксорубіцин або адріаміцин, (*Adriamycinum*) **1.18**



Також яскраво проявляють протиракову активність глікозидні похідні антрахінону - фрідоміцини **1.19** і **1.20**

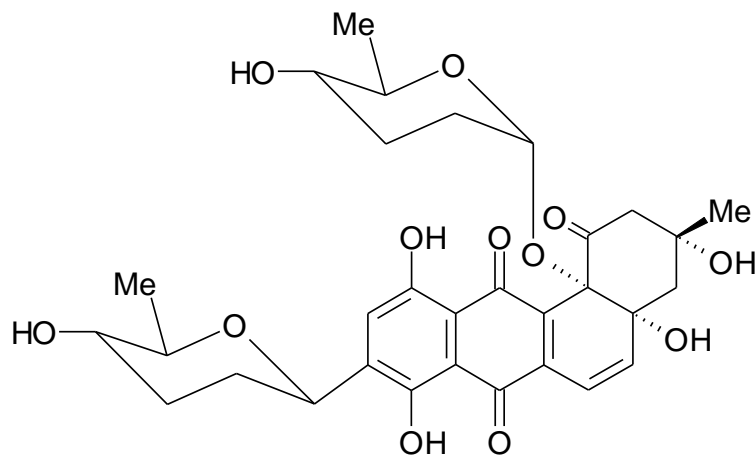


1.19

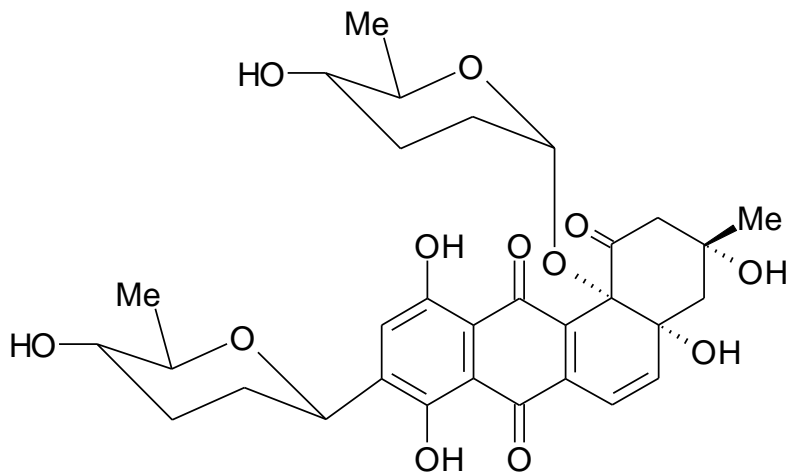


1.20

До протиракових антибіотиків з високою активністю відносять також урдаміцини **1.21** і **1.22**

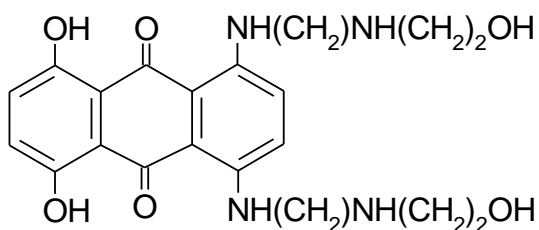


1.21



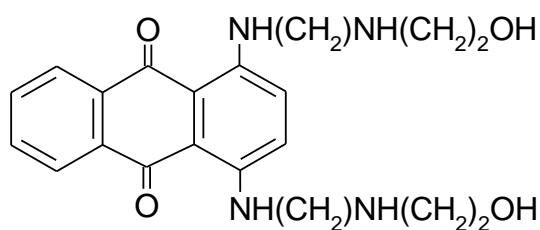
1.22

Механізм протипухлинної дії антрахінонових (назв. антрациклінові) антибіотиків пояснюється здатністю останніх утворювати комплекси з ДНК. Також до речовин з високою антираковою дією можна віднести 1,4-діамінопохідні 9,10-антрахінону 1.23-1.26, які мають подібний механізм дії.



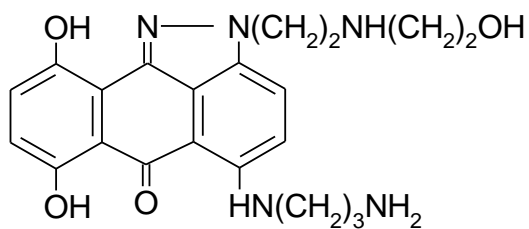
1.23

Митоксантрон або Новатрон



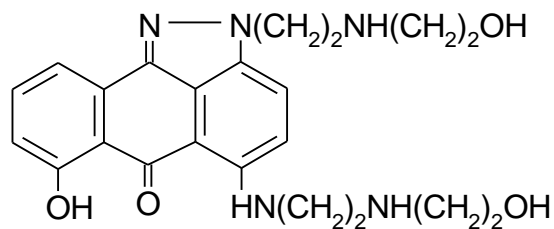
1.24

Аметантрон



1.25

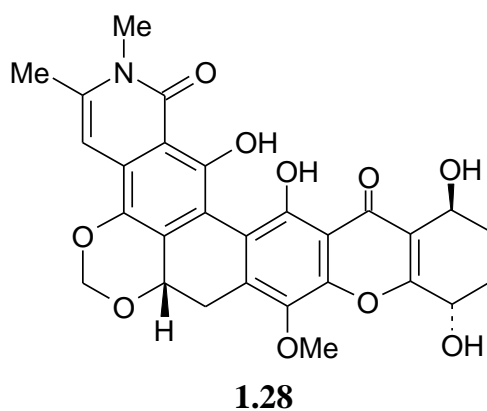
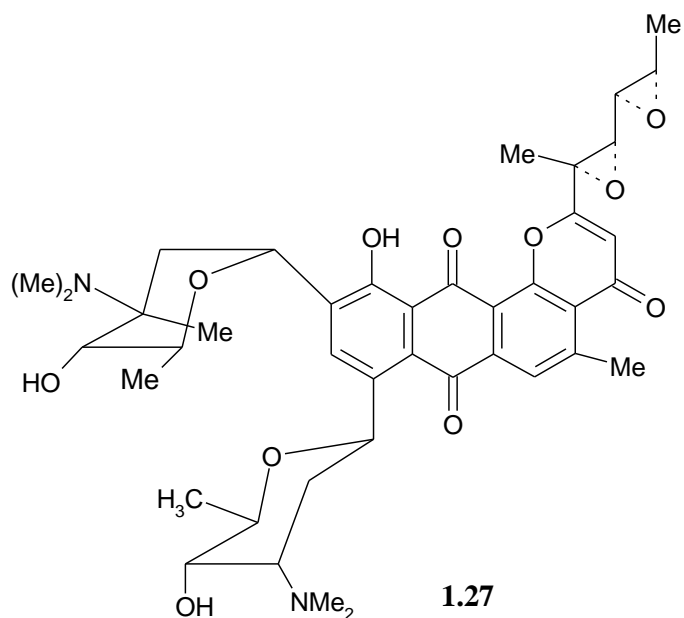
Піроксантрон або Оксантразол



1.26

Біантразол

Останнім часом були синтезовані і досліджені на біологічну активність нові похідні антрахінонів, серед яких знайдені сполуки, що мають різноманітну фармакологічною дією, а саме - протипухлинну, антимікробну, фунгіцидну, антивірусну, антиоксидантну, антималярійну, цитотоксичну, антибіотичну та інші види активності [326-337]. Нижче наведені деякі формули цих сполук **1.27-1.34**

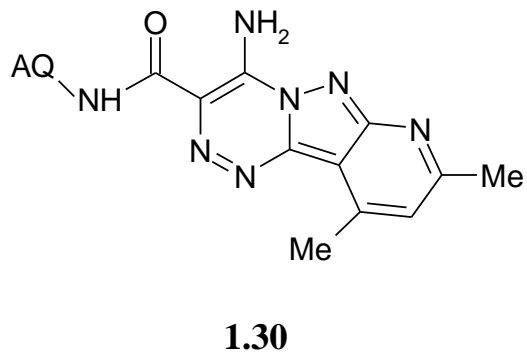
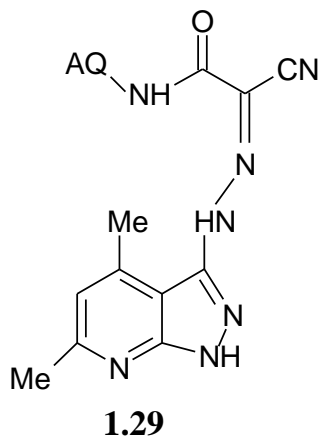


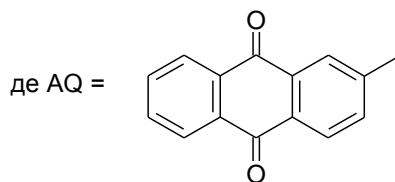
Гедаміцин

Антималярійна активність

Сімаоміцин

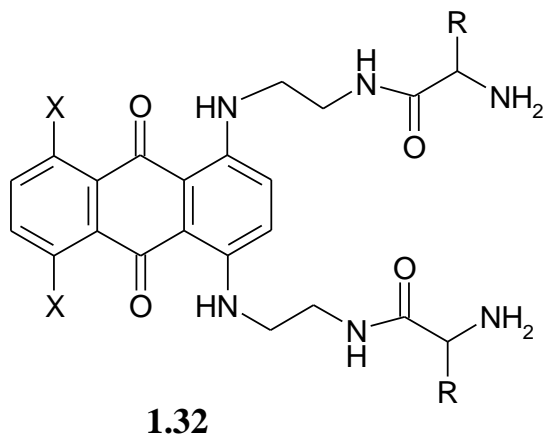
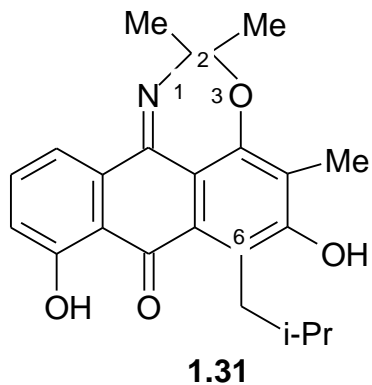
Антималярійна активність





Антимікробна активність

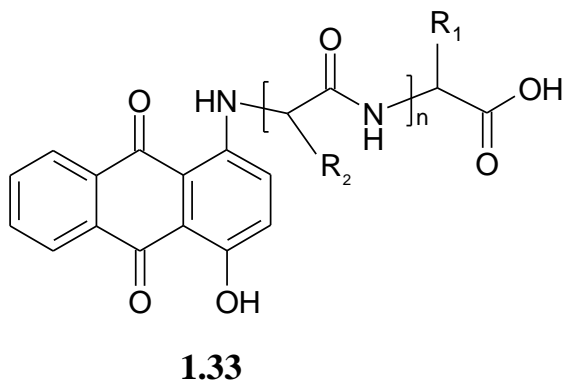
Антимікробна активність



X = H, OH; R = L-Lys, L-Ser, L-Met, L-Tyr.

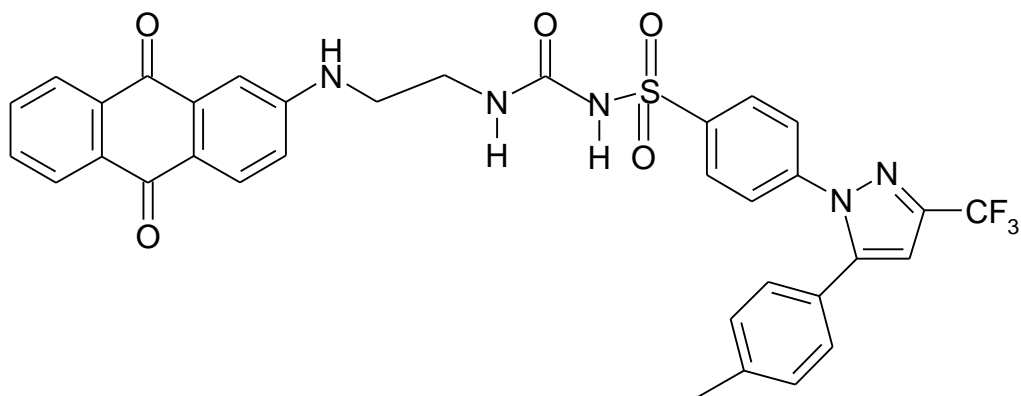
Цитотоксичність до аденосаркоми

Протипухлинна активність



R₁ = Gly, L-Ala, L-Ser, L-Tyr; R₂ = L-Phe, β-Ala, L-Ala, L-Tyr

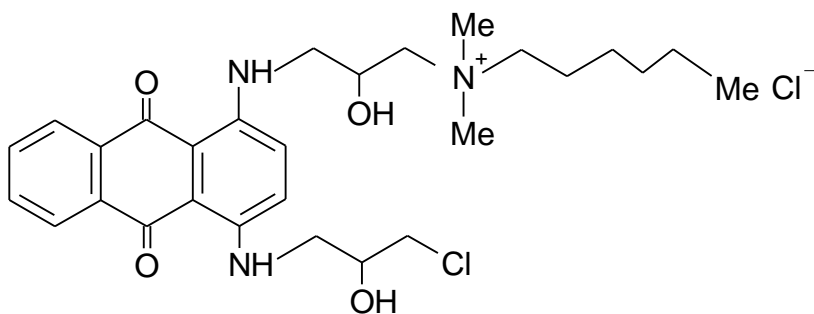
Антивірусна активність



1.34

Антибіотична активність

Одночасно антрахінонове похідне **1,35** може виступати в ролі як катіонного барвника, так антимікробного препарату.



1.35

Катіонний барвник, антимікробна активність

* *

*

Таким чином, як видно з аналізу літературних джерел, існує певна проблема в розробці нових і вдосконалення відомих методів синтезу триазеновмісних 9,10-антрахінонів. Враховуючи, що серед багатьох похідних антрахінону були виявлені сполуки з високою та різноманітною біологічною активністю, а деякі з них впроваджені у практичне застосування як лікарські препарати, барвники, аналітичні реагенти, тощо, біологічні дослідження триазенантрахінонів не проводилися взагалі.

Тому, на нашу думку, доцільно цю прогалину ліквідувати відповідними дослідженнями.

РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТРИАЗЕНОВИХ ПОХІДНИХ 9,10-АНТРАЦЕНДІОНОВОГО РЯДУ

Триазенові похідні антрахінонового ряду викликають, з однієї сторони, значний інтерес як потенційні біологічно активні сполуки, а з іншої - як реакційноздатні напівпродукти для подальших синтезів. Як вказувалось вище, на підставі аналізу літературних джерел встановлено, що існують деякі проблеми та прогалини при синтезі триазеновмісних похідних антрахінону. Однак, незважаючи на те, що методи синтезу багатьох сполук цього ряду достатньо добре описані у літературі [15-20, 338], даних про систематичне дослідження реакції N-азосполучення антрахінондіазонієвих солей з ароматичними і аліфатичними амінами нами не знайдено.

Слід також зазначити, легка доступність солей 9,10-антрахінондіазонію робить доцільним їх використання як проміжних продуктів для одержання триазенових похідних антрахінону. Тому нижче викладено результати дослідження цієї реакції, що дозволило у певній мірі усунути виявлені прогалини у хімії триазенів.

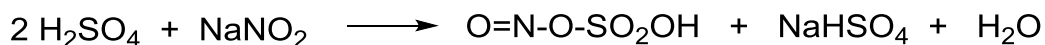
2.1. Поведінка солей антрахінондіазонію у реакціях N-азосполучення

Незважаючи на те, що з моменту відкриття реакції діазотування (Петер Грісс, 1958 р.) минуло 160 років, а дослідженню її особливостей та механізму присвячено багато праць, вона залишається однією із достатньо складних реакцій органічної хімії. Хоча діазосполуки є відносно термолабільними речовинами, вони, завдяки своїй високій реакційній здатності, знаходять широке застосування як проміжні сполуки для одержання різних класів функціональних ароматичних сполук. Типова методика діазотування є відносно простою для реалізації і полягає у обробці аміну, розчиненого у водному розчині сильної мінеральної кислоти, нітритом лужного металу за пониженої температури. Однак, при проведенні діазотування необхідно враховувати особливості хімічних властивостей аміну, обумовлених його будовою, а

саме основність та здатність до окиснення. Тому проведення діазотування ароматичних амінів, які містять у молекулі інші функції, часто вимагає пошуку оптимальних методів та методик проведення реакції, які враховують як особливості самого аміну, так і шляхи подальшого використання одержаної діазосполуки.

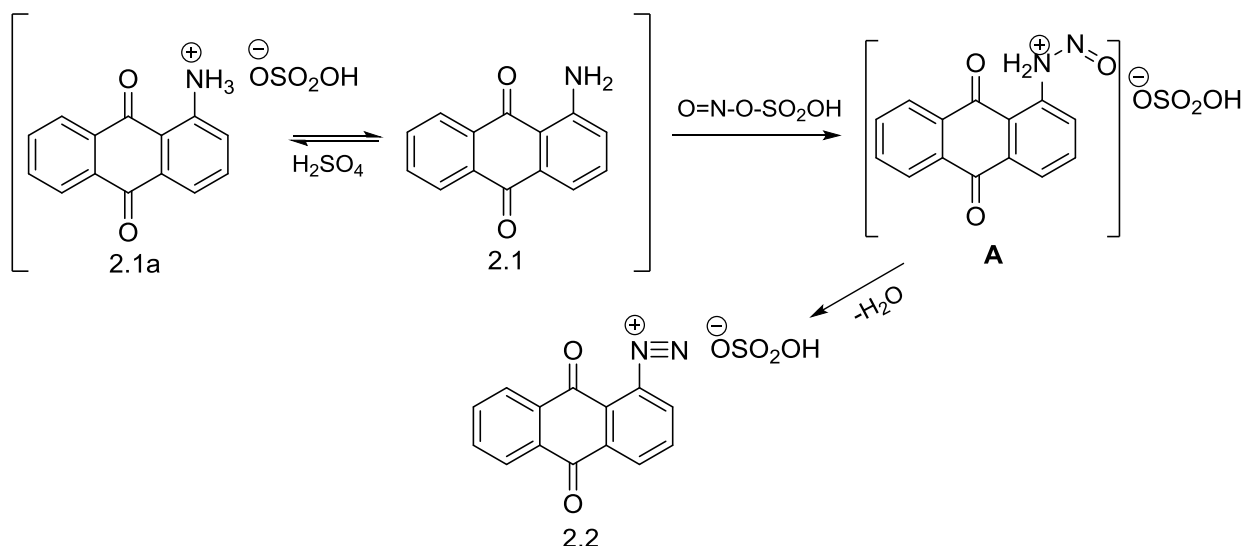
Відомо, що триазенова функція є відомою алкілюючою канцеролітичною групою. Тому нами, з метою введення триазенової функції у молекулу антрахінону, досліджено реакцію N-сполучення солей 1-(9,10-діоксо-9,10-дигідро-1-антраценіл)діазонію з різними аліфатичними, ароматичними і гетероциклічними амінами. Встановлено, що ця реакція відбувалася неоднозначно, а на її перебіг впливало декілька факторів.

1-Аміно-9,10-антрахінон **2.1** та його похідні вступають у реакцію діазотування [6,7]. Однак, діазотування аміноантрахінонів необхідно проводити у жорсткіших умовах у порівнянні з діазотуванням аренамінів, що обумовлено значно нижчою основністю аміногрупи у антрахіноні із-за спряження вільної електронної пари азоту з ароматичним ядром, яке містить електроноакцепторну карбонільну групу. Тому для діазотування α -аміноантрахінону використовували розчин нітрозилсульфатної кислоти у концентрованій сульфатній кислоті, який одержували додаванням натрій нітриту до концентрованої сульфатної кислоти [1,7]:



Реакцію проводили додаванням субстрату при інтенсивному перемішуванні до діазотуючої суміші за температури 60°C. Реакція, в основному, завершувалась за 2 год. Сіль діазонію із реакційної суміші виділяли традиційним методом - виливанням на лід з подальшим фільтруванням.

Першою стадією процесу діазотування є нітרוзування ароматичного аміну нітрозоній-катионом NO^+ , який утворюється унаслідок дисоціації нітрозилсульфатної кислоти. Нітрозоній-катион є найактивнішою електрофільною частинкою і атакує атом азоту аміногрупи антрахінону з утворення N-нітрузоамонієвого йону, який потім перетворюється у 1-(9,10-діоксо-9,10-дигідро-1-антраценіл)діазоній сульфат **2.2**:

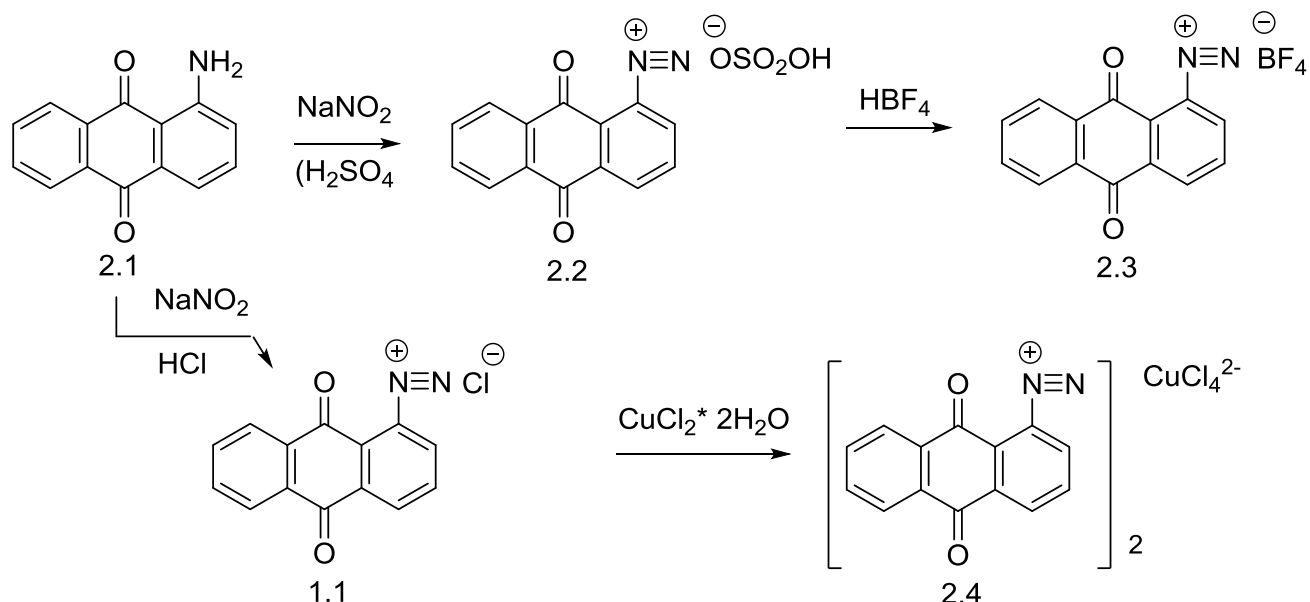


У сильно кислому середовищі аміноантрахінон 2.1 існує переважно у вигляді амонієвої солі 2.1a, а нітрузоамонієвий катіон А утворюється у результаті атаки нітрозоній-катіоном вільної аміногрупи аміноантрахінону. Тому вважають, що лімітуючою стадією процесу може бути депротонування солі антрахіноїламонію 2.1a до вільного аміну 2.1 [14].

Також нами були опрацьовані інші методи діазотування [8,9], наприклад, діазотування у водному розчині нітриту натрію у концентрованій соляній кислоті за температури $0 - 5\text{ }^\circ\text{C}$, а також переосадженням α -аміноантрахінону **2.1** в льодяній оцтовій, або сірчаній кислоті з подальшим обробленням розчином нітриту натрію за кімнатної температури. Проте, наведені методики давали низькі виходи і не зовсім чисті продукти.

Як відомо, сульфату антрахінондіазонію **2.2** є не дуже стійким і зазнає розкладу. Тому нами отримано із сполуки 2.2. отримано координаційно насичений борфторид антрахінондіазоній **2.3**, який має значно вищу стабільність. Його можна навіть очистити перекристалізацією з води.

Схема 2.1



Також за відомими методиками [16] нами було синтезовано антрахінондіазоній хлорид **1.1** та діантрахіноїлдіазоній тетрафторокупрат **2.4**.

Відомо декілька методик одержання солей заміщених похідних антрахіноїлдіазонію. Основною проблемою, яку доводиться вирішувати при проведенні діазотування, є низька розчинність аміноантрахінону у діазотуючому агенті і необхідність проведення реакції у гетерогенній системі тверда фаза (амін) – рідина, у якій знаходиться діазотуючий агент. Тому для проведення реакції спочатку отримують дрібнодисперсну суспензію (пасту) аміну переосадженням із концентрованої сульфатної кислоти, яку у подальшому діазотують розчином нітриту натрію у розчині сульфатної або соляної кислот при пониженій температурі. У випадку використання соляної кислоти суспензію аміну попередньо промивають перед діазотуванням.

Похідні антрахіноїлдіазонію **2.2** із сильно розведених розчинів виділяють у вигляді тетрафторборатів **2.3**. Продукт реакції містить до 9% вихідного 1-аміноантрахінону **2.1**, який не вступив у реакцію, а вихід продукту-сирцю - антрахіноїлдіазонію **2.3** складає 88,7% від теоретичного. Для очистки сирі тетрафторборати антрахіноїлдіазонію перекристалізують із води (співвідношення сіль діазонію : вода, 1 : 100). Отриманий продукт **2.3** можна використовувати для синтезу триазенів ряду 9,10-антрахінону [15].

Однак, слід зазначити, що наведеним вище методикам одержання діазонієвих похідних аміноантрахінону притаманні ряд недоліків. Так, вихід цільового продукту не перевищує 70%, а недостатній вміст цільової речовини у продукті реакції викликає необхідність його додаткової очистки перекристалізацією перед подальшим використанням.

Як середовище для діазотування водонерозчинних ароматичних амінів також запропоновано використовувати безводні біполярні апротонні розчинники. Як діазотуючий агент використовують стехіометричну кількість нітрозилсульфатної кислоти або нітрозилхлорид. Виходи продуктів **2.2** та **1.1** складають 68-84% відповідно. Синтезовані таким чином солі діазонію можна використовувати для одержання високодисперсних азопігментів [27]. Діазотування аміно-9,10-антрахінонів у середовищі диметилформаміду також застосовують для одержання тетрафторборату діазоантрахінону **2.3**, який в подальшому використовували для синтезу триазенів. Виходи продуктів у цьому випадку становлять 62-68%.

Нами запропоновано нову методику діазотування аміноантрахінону у суміші апротонного та протонного розчинників та зворотному порядку додавання реагентів, що дозволило підвищити вихід та чистоту солі антрахіноїлдіазонію. Діазотування проводили додаванням гарячого розчину аміноантрахінону і нітриту натрію в суміші апротонного полярного розчинника і безводного спирту в співвідношенні 10 : 0,5-2 до розчину соляної та оцтової кислот у співвідношенні 2 : 0,5-1 за температури 35-50°C [245]. Це дозволило одержати сіль діафонію **1.1**, яка практично не містила домішок, і використовувати її без виділення у подальшій реакції з амінами. Розробка захищена Патентом України [245]. Матеріали цього підрозділу дисертаційної роботи також опубліковані у роботах автора [246,247,338-352].

2.2. Синтез триазенів антрахінонового ряду

З метою одержання триазенів, що містять антрахіноновий фрагмент, досліджено реакцію N-азосполучення солей 1-(9,10-діоксо-9,10-дигідро-1-

антраценіл)діазонію **1.1**, **2.2**, **2.3** з аліфатичними, ароматичними і гетероциклічними амінами.

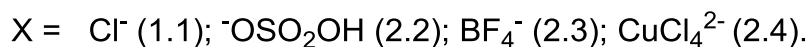
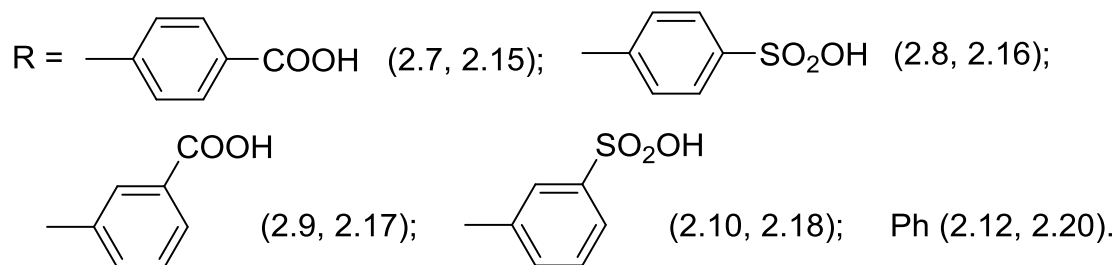
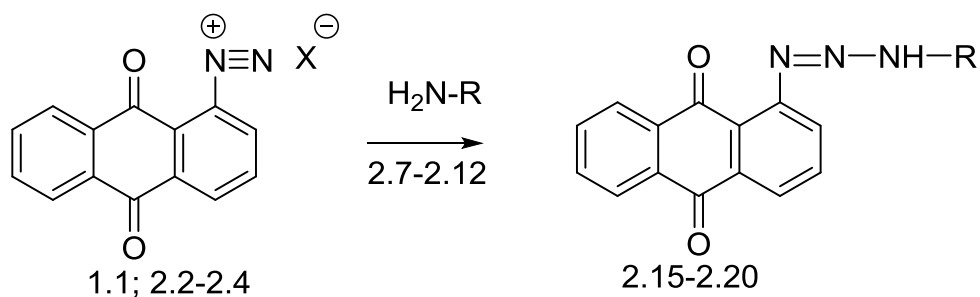
Досліджено вплив середовища на перебіг реакції N-азосполучення. Реакцію проводили як у водних розчинах у присутності кислот та основ, так і у середовищі органічного розчинника – диметилформаміді у присутності K_2CO_3 (схема **2.2**). Для забезпечення повноти перетворення солі діазонію використовували надлишок аміну (1,4 моль / моль солі діазонію), а реакцію азосполучення проводили при температурі 20-40°C.

N-Азосполучення у слабокислому водному середовищі проводили додаванням водного розчину сульфату антрахіноїлдіазонію **2.2** до водного розчину відповідного аміну. Реакція практично завершувалася протягом 1 год. Слід зазначити, що при використанні свіжо синтезованої солі діазонію **2.2**. одержано кращі результати.

Спроби використати у реакції інші солі діазонію - антрахіноїлдіазоній борфторид **2.3** та тетрачлоркупрат **2.5** не дали позитивних результатів. На нашу думку це пов'язано із значно гіршою розчинністю останнього у воді у порівнянні із відповідним сульфатом.

Встановлено, що середовище, у якому проводять азосполучення, суттєво впливає на склад продуктів реакції. У слабокислому середовищі утворюється суміш декількох продуктів, основним з яких є 1-гідрокси-9,10-антрахінон **2.5**. При проведенні реакції у слабколужному середовищі позитивні результати були одержані при використанні як аміну *пара*-аміно- **2.7** і *мета*-амінобензойних **2.9** кислотам. З сульфаніловою **2.8** та метаніловою **2.10** кислотами спостерігали утворення суміші продуктів, у якій, крім цільового триазену, було виявлено 1-гідрокси-9,10-антрахінон **2.5** та продукти невизначеного складу.

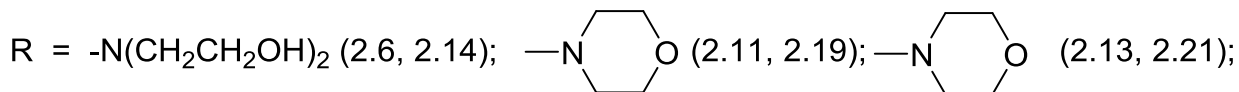
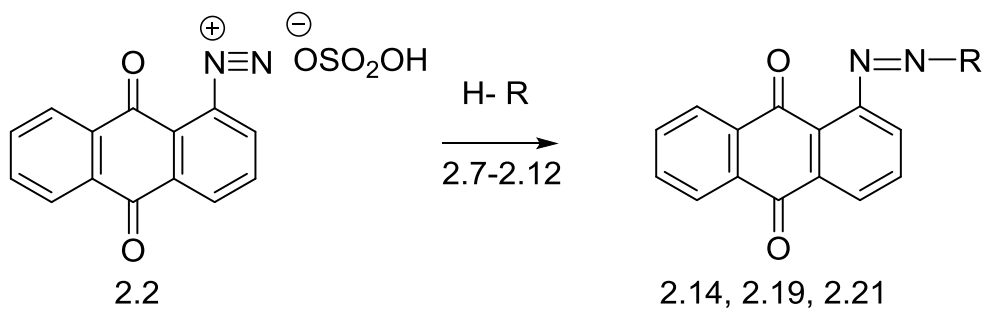
Схема 2.2.



Використання як середовища для проведення реакції апротонного розчинника диметилформаміду, у якому всі реагенти добре розчині, дозволяє збільшити швидкість реакції.

У цьому випадку реакцію проводили, додаючи розчин антрахінондіазоній борфториду **2.3** у диметилформаміді до розчину аміну у цьому ж розчиннику та каталітичну кількість калій карбонату. Для всіх амінів у серед продуктів реакції, окрім бажаного триазину, у серед продуктів реакції (ТШХ) було виявлено вихідний α -аміно- (**2.1**) та 1-гідрокси-9,10-антрахінони (**2.5**), а також невелику кількість сполук невідомого складу, які надзвичайно важко було очистити та ідентифікувати.

Зовсім інші результати спостерігалися у випадку використання сульфату 9,10-антрахінондіазонію **2.2**. при ого реакції з піперидином **2.12**, морфоліном **2.11** та діетаноламіном **2.6** одержано чисті продукти реакції з високими виходами.



Будова одержаних сполук була підтверджена даними елементного аналізу та методом $\text{H}^1\text{ЯМР}$ спектроскопії. У спектрах сполук **2.15-2.18**, **2.20** присутні сигнали з хімічним зсувом 7.15-7.66 м (5H, C_6H_5), які відповідають протонам ароматичного фрагменту та сигнали 8.10-8.25 м ($2\text{H}^{5,8}$), 7.91-8.00 м ($2\text{H}^{6,7}$), які характерні для 1-заміщеного антрахінону-9,10. Також у спектрі присутній сигнал з хімзсувом 13.47 с (1H, NH). У спектрах $\text{H}^1\text{ЯМР}$ сполук **2.14** та **2.19** присутній аналогічний до попереднього спектру набір сигналів, що вказує на наявність антрахінонового фрагменту. Наявність у спектрі сполуки **2.14** сигналів в області 3.77-3.97 м.ч. (т, 2H, NCH_2), 3.20 (т, 2H, OCH_2) і 4.84 (с, 1H, CH_2OH) вказує на присутність у молекулі фрагменту діетаноламіну. У спектрі $\text{H}^1\text{ЯМР}$ сполуки **2.19** також наявні піки з хімзсувами при 3.842 м.ч. (2H , NCH_2) і 3.832 (2H , OCH_2), що відповідають фрагменту морфоліну.

Більшість похідних солей похідних антрахінондіазонію є достатньо стійкими, однак для збільшення їх стійкості як аніон використовували тетрафлуороборат-аніон. Тетрафлуороборати дізонію одержували, як показано на схемі 2.1 дією тетрафлуороборатної кислоти на відповідні сульфати.

Одержану сіль антрахінондіазонію **2.3** використовували у реакціях сполучення з ароматичними амінами.

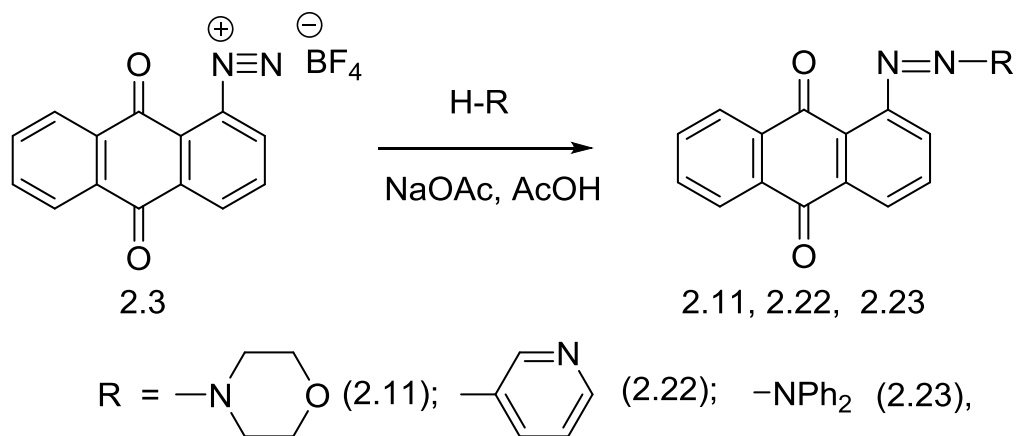
Як вказувалось вище, реакцію N-азосполучення солей діазонію з амінами з метою одержання заміщених бензентриазенів, зазвичай, проводять у водних

розчинах у слабкокислому середовищі. Для підтримування рН реакційного середовища як правило цього використовують ацетатний буфер.

Наші спроби одержати в аналогічних умовах 9,10-антрахінон-1-триазени **2.1** не дали позитивного результату. Тільки у випадку реакції з аліфатичним аміном – діетаноламіном **2.6** вдалось з прийнятним виходом одержати відповідний триазен **2.14**. При використанні ароматичних амінів вихід триазенів був низьким, причому у продуктах реакції була присутня значна кількість продуктів розкладу. Тому для реакції солей антрахінондіазонію з ароматичними амінами було використано методику, наведену у роботі [245]. Для проведення реакції як розчинник використовували диметилформаїд, рН середовища підтримували натрій ацетатним буфером. Як аміни для проведення N-азосполучення використовували анілін, морфолін, *para*- та *meta*-амінобензойні кислоти, *meta*-амінопіридин, сульфанілову кислоту та дифеніламін.

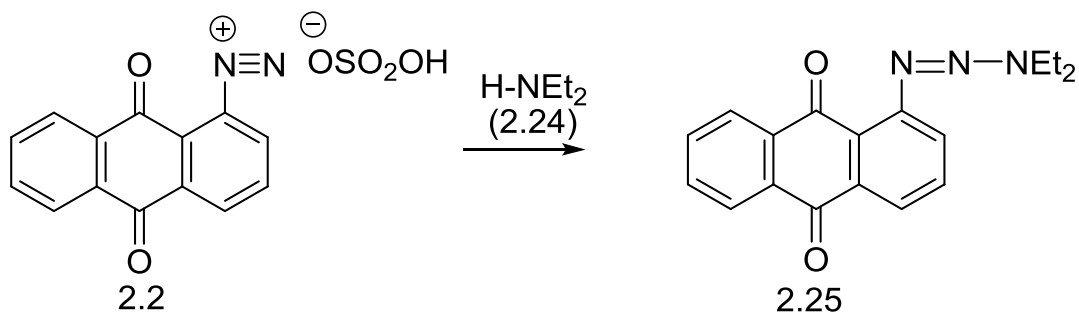
Встановлено, що при проведенні реакції у кислому середовищі збільшується швидкість зворотної реакції розкладу триазену на сіль діазонію та амін. Природа аміну суттєво впливає на перебіг реакції. Найлегше у взаємодію вступають вторинні аміни, а у результаті реакції утворюються практично чисті триазени, для очищення яких достатньо було перекристалізації.

Аліфатичні амінокислоти реагують із солями дізонію неоднозначно з утворенням значної кількості продуктів розкладу. Однією із ймовірних причин цього, на нашу думку, може бути низька основність аміногрупи амінокислоти, яка існує у вигляді цвіттер-йону. Тому, для підтвердження чи спростування цього припущення, у реакцію вводили етилові естери амінокислот. Проте, ці спроби не призвели до успіху. Також нам не вдалося одержати триазени при використанні використанні моноетаноламіну та γ -амінобутиратної кислоти.



Так само неоднозначно вступають у реакцію різні ароматичні і гетероциклічні аміни. Наприклад, при використанні амінопохідних піридину, які містили аміногрупу у різних положення гетероциклу, одержати відповідний триазен нам вдалося тільки для *мета*-амінопіридину. У разі використання *орто*- і *пара*-амінопіридинів одержували суміш невизначеного складу, яка на повітрі швидко осмолювалася.

Слід зазначити, що взаємодія антрахінондіазоній сульфату сіллю **2.2** із таким вторинним аліфатичним аміном як діетиламін, як і у випадку реакції з діетаноламіном, відбувається з 75%-им виходом триазену **2.25**:



Будову сполуки **2.25**, яка є кристалічною речовиною яскраво-жовтого кольору, підтверджена даними елементного аналізу та спектру H^1 ЯМР, у якому спостерігаються сигнали етильних замісників біля атома нітрогену (1,31 м.ч., т. 6H, CH_3 , $J=7.0$ Гц; 3.81 м.ч., кв., 4H, CH_2 , $J = 7.0$ Гц) та мультиплет семи ароматичних протонів антрахінонового кільця з хім.зсувом 7.51-8.13 м.ч.

У результаті проведених досліджень розроблено новий препаративно зручний метод синтезу 9,10-антрацендіонтриазенів, який включає діазотування

аміноантрахінону та наступне N-азосполучення одержаної солі з аліфатичними та ароматичними амінами.

Для цього запропоновано нову покращену методику діазотування, яка ґрунтується на використанні зворотного порядку додавання реагентів, а саме додавання гарячого розчину аміноантрахінону і натрію нітриту в суміші апротонного полярного розчинника і безводного спирту в співвідношенні 10:0,5-2 до розчину хлоридної та ацетатної кислот у співвідношенні 2:0,5-1 за температури 35-50°C, з наступною реакцією N-азосполучення аліфатичних та ароматичних амінів у присутності гідроксидів лужних металів за температури 40-60°C.

Синтезовано 11 неописаних раніше нових сполук.

2.3. Кінетичні закономірності реакції антрахінону з діетиламіном.

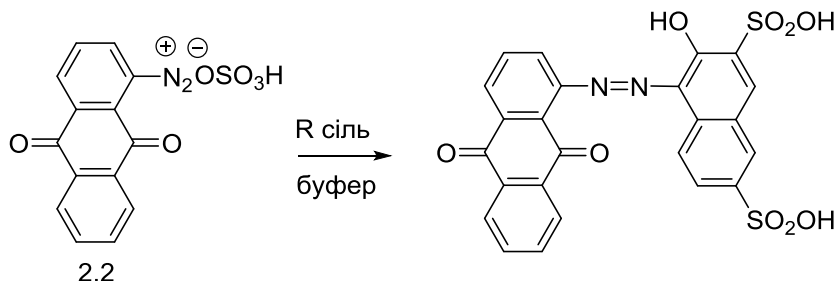
Як було показано вище, у результаті реакції сульфату діазонію **2.2** з діетиламіном **2.24**, крім бажаного триазену **2.25**, також утворюються 1-гідрокси-9,10-антрахінон **2.25**, 1-аміно-9,10-антрахінон **2.1** та продукти невизначеного складу.

Для забезпечення високої конверсії солі діазонію **2.2** використовували багатократний надлишок амінів. Проте, як було встановлено, вихід цільових триазенів при цьому практично не змінювався.

Для пояснення отриманих результатів було проведено серію досліджень з визначення швидкості витрати сульфату антрахінонілдіазонію у слабо лужному середовищі. Для цього як модельну реакцію було використано взаємодію солі діазонію з діетиламіном при різному молярному співвідношенні реагентів (від 10:1 до 1 :10 відповідно). Константу швидкості перетворення діазосполуки визначали за методикою, запропонованою Г. Цолінгером [397] за зміною концентрації солі діазонію у розчині з певним значенням рН середовища.

Для визначення концентрації солі діазонію у розчині використали колориметричний метод. Для цього проводили реакцію її азосполучення з такою

активною азоскладовою, як динатрієва сіль 2-нафтол-3,6-дисульфонової кислоти (R-сіль). У результаті реакції з практично кількісним виходом утворюється барвник:



Дослідження проводили за кімнатної температури з використанням 0,1 н буферних розчинів на основі гідро- і дигідрофосфатів натрію, натрій тетраборату, хлоридної кислоти і натрій гідроксиду. Йонну силу розчину, що дорівнює 0,25, досягали додаванням необхідної кількості калій хлориду.

Після додавання діетиламіну до розчину солі діазонію 2.2 через певні проміжки часу відбирали аліквоти і додавали їх до розчину активної азоскладової, у нашому випадку Р-солі (2-нафтол-3,6-дисульфонокислоти динатрієва сіль). Концентрацію утвореного азобарвника визначали колориметрично при довжині хвилі λ 540 нм.

Константу швидкості розкладу солі діазонію обчислювали за формулою:

$$k = \frac{1}{t} \cdot \ln \frac{D_i}{D_0 - D_k},$$

де : t – час, с;

D_t – оптична густина барвника у даний момент часу;

D_0 – оптична густина барвника в нульовий момент часу;

D_k – оптична густина барвника в кінцевий момент часу.

Залежність зміни оптичної густини розчину барвника, яка пропорційна зміні концентрації солі діазонію 2.2 у реакційній суміші від часу наведено на рис. 2.1.

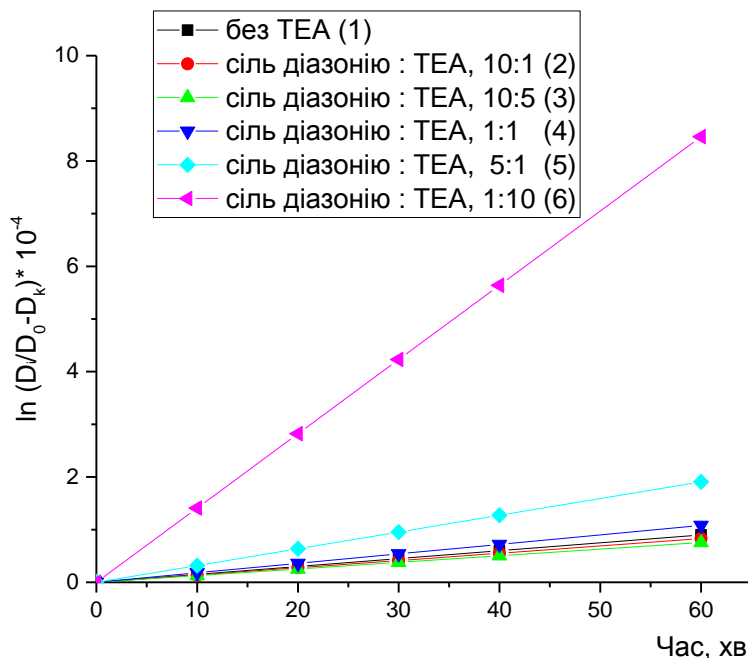


Рисунок 2.1. Залежність зміни оптичної густини розчину барвника у реакційній суміші без додавання діетиламіну (1) та у присутності діетиламіну, співвідношення антрахінондіазоній сульфат : діетиламін 10:1 (2), 5:1 (3), 1:1 (4), 1:5 (5) та 1:10 (6).

Прямолінійний характер анаморфоз у координатах час – $\ln(D_i/D_0 - D_k)$ свідчить про те, що розклад солі діазонію описується рівнянням першого порядку. Значення констант швидкості реакції наведено у табл.2.1.

Як видно із наведених у табл. 2.1 даних, за відсутності діетиламіну у реакційній суміші та при додаванні його у невеликій кількості (10 та 20 мольних відсотків від кількості солі діазонію) відмінності у значеннях константи швидкості розкладу знаходяться на рівні статистичної похибки.

Таблиця 2.1

Значення констант швидкості розкладу солі діазонію 2.2 для різного співвідношення реагентів (сіль діазонію - діетиламін) при середовища рН 9

| Молярне співвідношення сіль діазонію : діетиламін | k, c^{-1} |
|--|-------------|
|--|-------------|

| | |
|---------------------------|------------------------------------|
| Без додавання діетиламіну | $2,5 \cdot 10^{-4} \text{ c}^{-1}$ |
| 10:1 | $2,3 \cdot 10^{-4}$ |
| 5:1 | $2,1 \cdot 10^{-4}$ |
| 1:1 | $3,0 \cdot 10^{-4}$ |
| 1:5 | $5,3 \cdot 10^{-4}$ |
| 1:10 | $2,35 \cdot 10^{-3}$ |

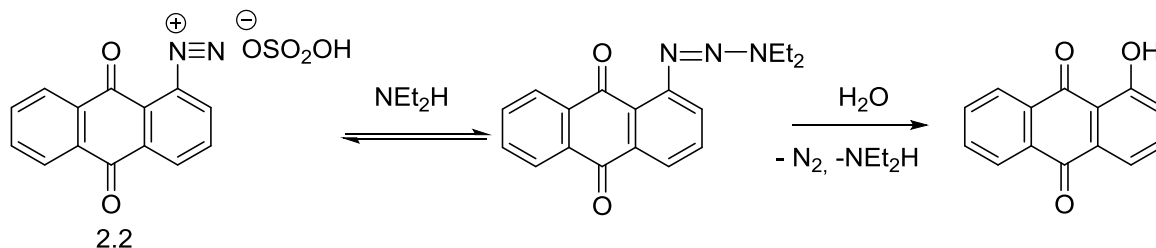
Натомість, після подальшого збільшення кількості діетиламіну у реакційній суміші, спостерігали суттєве зростання значення константи швидкості перетворення солі. Так, за співвідношення сіль антрахінондіазонію -: діетиламін, як 1:10, значення константи швидкості витрати солі зростало у 10 разів у порівнянні із використанням стехіометричного співвідношення реагентів. Спрямлення кінетичних кривих в анаморфозах першого порядку в широкому діапазоні співвідношень реагентів, а також практичне співпадіння константи швидкості реакції як за відсутності діетиламіну, так і у його присутності до співвідношення реагентів 1 : 5 свідчить, що порядок реакції за діетиламіном є нульовим. В такому випадку, діетиламін слід розглядати як нуклеофільну добавку. Таким чином, можна стверджувати, що швидкість реакції визначається концентрацією солі діазонію та водневим показником середовища.

Разом з тим відомо, що значне збільшення водневого показника середовища призводить до непродуктивного розкладу солі діазонію, яка також відбувається за першим порядком. Тому збільшення кількості діетиламіну у реакційній суміші (більше 5 молів на моль солі діазонію) призводить до вичерпування її буферної ємності, збільшення водневого показника та суттєвого прискорення реакції непродуктивного розкладу солі діазонію.

Отримані дані вказують, що використання великого надлишку діетиламіну у реакції є недоцільним, оскільки він сприяє розкладу діазосполуки.

На нашу думку, можливі два шляхи каталізу діетиламіном розкладу солі діазонію. За першим з них діетиламін безпосередньо впливає на розклад діазоній катіона.

У другому випадку діетиламін взаємодіє з сіллю діазонію з утворенням триазену, що швидко гідролізується з виділенням вільного азоту та заміщенням азоту антрахінонового фрагменту на ОН-групу.



Імовірнішим шляхом розкладу солі діазонію є другий варіант, коли збільшення надлишку діетиламіну сприяє зміщенню рівноваги сіль діазонію ↔ триазен у сторону утворення останнього, після чого відбувається розклад утвореного триазену.

2.4. Методики проведення експериментів

2.4.1. Методи аналізу сполук

Спектри ^1H ЯМР та ^{13}C ЯМР синтезованих сполук отримані на спектрометрі Varian Mercury-400” з робочою частотою 400 та 100 МГц, відповідно, хімічні зсуви ^1H виражені у шкалі δ (стандарт тетраметилсилан). Мас-спектри записані на приладі «Agilent серії 1100 G1956B LC/MSD SL LCMS з йонізацією електрозпиленням при атмосферному тиску (70 eV). ІЧ спектри отримані на спектрофотометрі «Specord M-80» в таблетках KBr. Елементний аналіз синтезованих речовин проводили на стандартній апаратурі для напівмікроаналізу, деякі сполуки аналізували на прикладі «PerkinElmer CHN - Analyzer» серії 2400. При визначенні температури плавлення поправку на виступаючий стовпчик ртуті не враховували, а для деяких сполук температури плавлення визначенні на приладі «Voetius». Індивідуальність сполук контролювали методом ТШХ на пластинах «Silufol UV-254». Препаративне розділення продуктів реакції хроматографічним методом проводили на препаративному хроматографі «Companion Teledyn Isco Combiflash»

2.4.2. Методики синтезу речовин

Солі антрахінондіазонію були синтезовані як за відомими методиками [7-9,15,16,27], так і за розробленими нами. [245-247]

1-[3,3-Ди(2-гідроксіетил)триаз-1-ен-1-іл]антрацен-9,10-діон (2.14).

Методика А. До водного розчину 1.47г (0.014 моль) діетаноламіну при інтенсивному перемішуванні додавали водну суспензію 3.32г (0.01 моль) солі **2.2**, підтримуючи рН розчину в інтервалі 7.8-8.2. Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. при 20⁰С. Кристали продукту, які виділялись із реакційної суміші, фільтрували, промивали водою, сушили під вакуумом і очищали перекристалізацією із толуолу. Отримували 2,9 г яскраво-жовтих голкоподібних кристалів, вихід 86%). Т_{тол} 160⁰С. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.ч.: 3.77 с (2Н, СН₂), 3.94 с (2Н, СН₂), 4.84 д (2Н, ОН, J_{22/4Гц}), 7.58 д (1Н, Н², J 7.7 Гц), 7.75 т (1Н, Н³, J 7.7 Гц), 7.85 т (2Н, Н^{6,7}, J 7.7 Гц), 8.04 д (1Н, Н⁴, J 7.7 Гц), 8.14 д (2Н, Н^{5,8}, J 8 Гц). Знайдено, %: С 62.87; Н 5.10; N 11.87. С₁₈Н₁₇N₃O₄. Обчислено, %: С 63.72; Н 5.01; N 12.39.

Методика Б. Розчиняли 5 г (0,05моль) 1-аміноантрахінону **2.1** та 1,4 г (0,025моль) натрій нітриту у суміші 10 мл диметилформаміду та 2 мл ізопропілового спирту та перемішували при нагріванні повного розчинення. Отриманий розчин вводили під поверхню суміші, яка складалася із 11,7 мл 25 %-ої соляної кислоти і 1,1 мл оцтової кислоти за температури 40⁰С. Отриману суспензію діазоантрахінону **2.2** додавали до водного розчину діетаноламіну, який містив 0,8 г NaOH. Осад, що утворився відділяли, промивали водою та сушили. Вихід цільового продукту складав 95%.

4-[4-(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)триаз-1-ен-1-іл]бензоатна кислота (2.15). Отримували за методиками А та Б аналогічно сполуці **2.14**.

А. Одержували реакцією 3,3 г (0,01 моль) антрахінондіазоній сульфату **2.2** з 1.5 г (0,01моль) 4-амінобензойної кислоти. Вихід 50%. Т_{пл.} 199⁰С.

Б. Синтезували додаванням солі діазонію **2.2**, яку одержували додаванням розчину 5,0 г (0,025 моль) 1-аміноантрахінону **2.1** і 1,4 г (0,025моль) натрій нітриту у суміші 10 мл диметилформаміду і 1,9 мл N-метилпіролідону, до суміші 10 мл 20 %-

ного розчину соляної і 2 мл оцтової кислот за температури 35°C до водного розчину 4-амінобензойної кислоти, який містив 1,8 г натрій гідроксиду. Вихід продукту 89%.

4-[4-(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)триаз-1-ен-1-іл]бензенсульфонова кислота (2.16) синтезували аналогічно сполуці **2.14** за методикою А. Вихід 53%. $T_{\text{топл}}$ 164°C (з розкл.)

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.67 д (2H, $\text{H}^{2,6}$ -Ph, $J=8.4$ Гц), 7.718 д (2H, $\text{H}^{3,5}$, n -Ph, $J=8$ Гц), 7.89 д (1H, H^2 , J 4.9 Гц), 7.92 т (1H, H^3 , J 6.1 Гц), 8.178 т (2H, $\text{H}^{6,7}$, J 7.1 Гц), 8.23 д (1H, H^4 , J 7.6 Гц), 8.337 д (2H, $\text{H}^{5,8}$, J 8.6 Гц), 12.951 (1H, NH). Обчислено, %: C 58.97, H 3.19, N 7.86, S 7.86. Знайдено, %: C 45.03, 45.22, H 2.30, 2.87 N 8.01, 8.24, S 6.60, 6.70%.

3-[3-(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)триаз-1-ен-1-іл] бензоатну кислоту (2.17) отримували аналогічно сполуці **2.15** за методиками А та Б з виходом 52% та 69%, відповідно, $T_{\text{топл}}$ 172°C (з розкл.)

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.65-.73 (4H, n -C₆H₄), 8.15-8.17 м (2H, n -C^{5,8}H), 13.5 (H, NH). Обчислено, %: C 67.92, H 3.5, N 11.32. Знайдено, %: C 64.54, H 3.70, N 11.02.

3-[3-(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)триаз-1-ен-1-іл] бензенсульфонова кислота (2.18). Отримали аналогічно сполуці 2.14 за методикою А Вихід 50 %. $T_{\text{топл}}$ 150°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.65-7.73 (4H, n -C₆H₄), 8.15-8.17 м (2H, n -C^{5,8}H), 13.5 (H, NH). Знайдено, %: C 64.54, H 3.70, N 11.02, %. Обчислено, %: C 67.92, H 3.5, N 11.32.

1-(Морфолінодіазелін)антрацен-9,10-діон (2.19).

А. Синтезували аналогічно речовині 2.14 (методика А) із 3 г (2.7 мл, 0,025 моль) морфоліну та 8,4 г (0,025 моль) діазонієвої солі **2.2**. Вихід 2,8 г (89%). Яскраво-жовті голкоподібні кристали.

Б. Розчиняли 5,0 г (0,025 моль) 1-аміноантрахінону (**2.1**) і 1,4 г (0,025 моль) натрій нітриту у суміші 10 мл диметилформаміду та 1,2 мл 1-бутанолу і нагрівали при перемішуванні до повного розчинення. Отриманий розчин вводили у суміш 11 мл 25 %-ого розчину соляної кислоти HCl і 0,5 мл оцтової кислоти за температури 50 °C, після чого одержану суспензію солі антрахінондіазонію додавали

до водного розчину морфоліну, який містив 0,95 г (0,025 моль) натрій гідроксиду. Осад триазену відфільтровували, промивали водою та висушували. Вихід цільового продукту 97%. $T_{\text{топл}}$ 169⁰С.

Спектр ¹Н ЯМР, δ , м.ч.: 3.83 с (4Н, Н^{3,4}, морфолін), 3.84 с (4Н, Н^{2,5}, морфолін), 7.52 д (1Н, Н², J 7,1 Гц), 7.81 т (1Н, Н³, J 7.81 Гц), 7.88 т (2Н, Н^{6,7}, J 7.7 Гц), 8.08 д (1Н, Н⁴, J 7.7 Гц), 8.15 д (2Н, Н^{5,8}, J 8.05 Гц).

Знайдено, %: С 67.11, Н 4.64, N 13.05, C₁₈H₁₅N₃O₃. Обчислено, %: С 67. 29, Н 4.67, N 13.08.

(Фенілтриаз-1-ен-1-іл)антрацен-9,10-діон (2.20).

А. Отримали аналогічно речовині 2.14 (методка А) із 2,3 г (2 мл, 0,025 моль) аніліну та 8,4 г (0,025 моль) антрахінондіазоній сульфату **2.1** з виходом 87%.

Б. Розчиняли при нагріванні 5,0 г (0,025 моль) 2-аміноантрахінону **2.1** і 1,4 г (0,025 моль) натрій нітриту у суміші 10 мл диметилформаміду та 1,8 мл метанолу. Отриманий розчин вводили під поверхню суміші, яка містила 9 мл 25 %-ного розчину соляної та 2мл оцтової кислот за температури 45⁰С, після чого отриману додавали суспензію солі антрахінондіазонію додавали до водного розчину аніліну, який містив 1,5 г NaOH. Осад триазину відфільтровували, промивали та висушували. Вихід продукту 93%. $T_{\text{топл}}$ 188-190⁰С. ¹Н ЯМР, δ , м.д.: 7.15-7.66 м (5Н,Ph), 8.10-8.15 м (3Н, Ant 2,3,4), 8.25-8.30 м (4Н, Ant), 13.47 с (Н,NH).

Знайдено, %: С 70.91,71.03, Н 4.15,4.34, N 11.67, 11.80, C₂₀H₁₃N₃O₂. Обчислено, %: С 73.33, Н 3.97, N 12.84.

(N-Піперидилтриаз-1-ен-1-іл)антрацен-9,10-діон (2.21). Розчиняли при нагріванні 5,0 г (0,025 моль) 2-аміноантрахінону **2.1** і 1,4 г (0,025 моль) натрій нітриту у суміші 10 мл диметилформаміду та 1,5 мл бутилового спирту. Одержаний розчин вводили у суміш 10 мл 25 %-ий розчину соляної та 0,9 мл оцтової кислот за температури 40 °С. Одержану суспензію антрахінондіазонію додавали до водного розчину 2,5 г піперидину, який містив 2,0 г NaOH. Осад триазину відфільтровували, промивали водою та висушували. Вихід продукту 90%. $T_{\text{топл}}$ 165⁰С. Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д.: 1.77 с (2Н, Н⁴, піперидил), 3.88 с (4Н, Н^{3,5}, піперидил), 7.53 д (1Н, Н², J 7,6 Гц),

7.72 т (1H, H³, J 7.6 Гц), 7.83 т (2H, H^{6,7}, J 7.6 Гц), 8.04 д (1H, H⁴, J 7.6 Гц), 8.17 д (2H, H^{5,8}, J 7.2 Гц).

Знайдено, %: С 72.99, Н 5.29, N 6.37, C₁₉H₁₇N₃O₂. Обчислено, %: С 71.47, Н 5.33, N 13.17.

1-[3-(3-Піридил)триаз-1-ен-1-іл)антрацен-9,10-діон (2.22).

А. Синтезували аналогічно сполуці 2.14 за методикою А із 3.0 г 3-амінопіридину та 8. г діазоній сульфату 2.1 з виходом 47%.

Б. Розчиняли 5,0 г (0,025 моль) 1-аміноантрахінону **2.1** і 1,4 г (0,025 моль) натрій нітриту у суміші 30 мл диметилформаміду та 1,0 мл натрій ацетату, Отриманий розчин додавали до суміші 12 мл 25 %-ого розчину соляної і 1.7 мл оцтової кислот за температури 45⁰С. Одержану суспензію солі антрахінондіазонію додавали до водного розчину 3-амінопіридину, який містив 0,7 г натрій гідроксиду. Осад триазену відфільтровували, промивали та висушували. Вихід продукту 87%. T_{топл} 180⁰С. Спектр ¹H ЯМР, δ (м.ч.): 7.08-7.75 м (4H, піпередил), 8.05-8.27 м (7H, Ant), 12.25 с (1H, NH).

1-(3-Дифенілтриаз-1-ен-1-іл)антрацен-9,10-діон (2.23) одержували аналогічно сполуці 2.14 за методиками А та Б із аміноантрахінону та дифеніламіну з виходом 90% та 81% відповідно. T_{топл} 188⁰С.

1-(3-Дифенілтриаз-1-ен-1-іл)антрацен-9,10-діон (2.25).

А. Отримували аналогічно сполуці 2.14 із аміноантрахінону та діетиламіну за методкою А, вихід 63%.

Б. Розчиняли 5 г (0,025 моль) 1-аміноантрахінону **2.1** і 1,4 г (0,025 моль) натрій нітриту у суміші 10 мл диметилформаміду та 2 мл 2-пропанолу і отриманий розчин вводили у розчин, який містить 25 %-ий розчин HCl (11,4мл) і AcOH (1,2мл) за температури 35⁰С. Суспензію діазоантрахінону приливають до водного розчину діетиламіну, який містить NaOH (0,8г). Осад відфільтровують, промивають та висушують. Вихід продукту 95%. T_{пл} 240-242⁰С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.31 т (6H, CH₃, J 7.0 Гц), 3.81 д (4H, CH₂, J 7.0 Гц), 7.51 д (1H, H², J 8.0 Гц), 7.76 т (1H, H³, J 7.7 Гц), 7.87 т (2H, H^{6,7}, J 7.7 Гц), 8.03 д (1H, H⁴, J 7.7 Гц), 8.13 д (2H, H^{5,8}, J 8.0 Гц).

Знайдено, %: С 69.34, Н 4.91, N 14.2., C₁₈H₁₇N₃O₂. Обчислено, %: С 70.36, Н 5.54, N 13.68.

2.5. Короткі висновки.

1. Розроблено ефективний препаративно зручний новий метод синтезу триазенів ряду 9,10-антрацендіону, який полягає у діазотуванні аміноантрахінону та наступним N-азосполученням з аліфатичними та ароматичними амінами.

2. Запропоновано новий спосіб процесу діазотування, яке проводять зворотнім додаванням гарячого розчину аміноантрахінону і натрію нітриту у суміші апротонного полярного розчинника і безводного спирту в співвідношенні 10:0,5-2 до розчину хлоридної та ацетатної кислот у співвідношенні 2:0,5-1 за температури 35-50°C, і наступною реакцією N-азосполучення з аліфатичними та ароматичними амінами у присутності гідроксидів лужних металів за температури 40-60°C.

3. Кінетичним дослідженням встановлено, що зміщеною рівноваги в системі діазонійкатіон \rightleftharpoons триазен у слабо лужному середовищі сприяє завдяки збільшенню надлишку діетиламіну і її зсуву в бік утворення триазину.

РОЗДІЛ 3

СИНТЕЗ ПОТЕНЦІЙНО БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ 9,10-АНТРАЦЕНДІОНУ

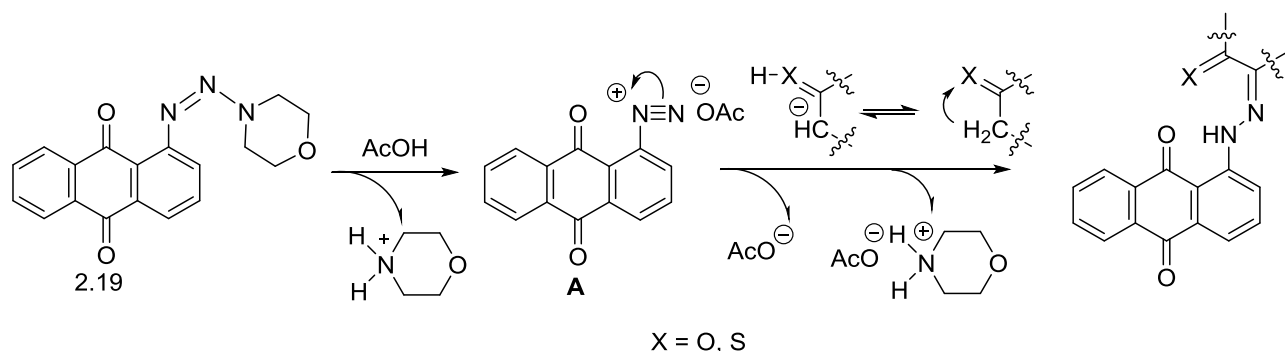
3.1. Використання 9,10-антрахінонтриазенів у реакціях із сполуками з активними метиленовими групами

З метою пошуку нових потенційно біологічно активних сполук з антрахіноновим фрагментом та встановлення реакційної здатності триазенів нами була досліджено взаємодію антрахінонтриазенів із сполуками, що містять активну метиленову групу. Як модельну триазенову сполуку було обрано 1-(морфолінодіазеніл)антрацен-9,10-діон **2.19**, який є легко доступним. Як сполуки з активними метиленовими групами використовували 2(5H)-фуранон **3.1**, малонітрил **3.2**, ацетилацетон **3.3**, етилціаноацетат **3.4**, 5-хлоро-2,3-дигідроіндол-2-он **3.5**, малонову кислоту **3.6** та різноманітні похідні тіазолідинону **3.7–3.15**.

Було встановлено, що морфоліотриазенантрахінон **2.19** взаємодіє із усіма дослідженими сполуками за активною метиленовою групою із заміщенням амінного фрагменту триазину на залишок СН-кислот **3.1–3.15**.

Найімовірніший механізм цього процесу наведено на схемі 3.1.

Схема 3.1

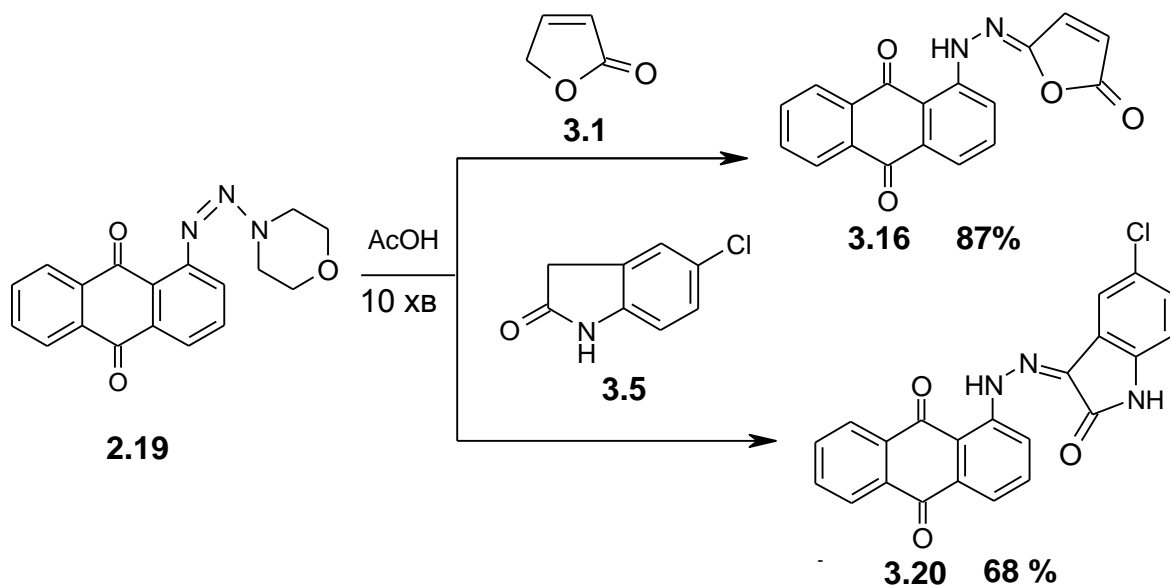


Літературні дані [357] дозволяють стверджувати, що взаємодія морфолін-триазенантрахінону **2.19** з метилен-активною сполукою починається з протонізації морфолінового фрагменту у кислому середовищі та наступного його відщеплення у вигляді морфоліній-йону з утворенням активного проміжного ацетату діазонію **A**.

Останній в подальшому зазнає нуклеофільної атаки енольною формою СН-кислот **3.1–3.15** з утворенням нових антрахінонових похідних.

Так, взаємодія морфолінотриазенантрахінону **3.19** з 2(5H)-фураноном **3.1** та 5-хлоро-2,3-дигідроіндол-2-оном **3.5** в оцтовій кислоті при кип'ятінні протягом 10 хв. призводить до утворення відповідних гетероциклічних похідних **3.16** і **3.20** з виходом 87% та 68% (схема 3.2).

Схема 3.2

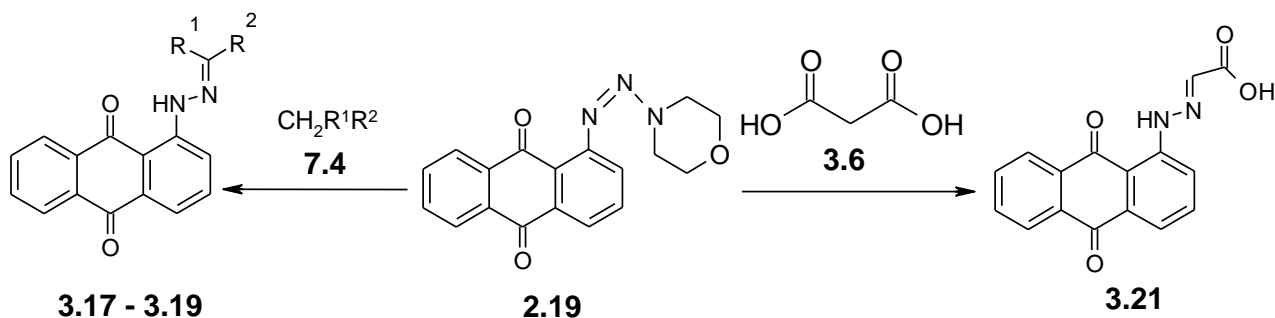


Будову отриманих антрахінонів **3.16** і **3.20** підтверджено результатами елементного аналізу та даними спектральних досліджень, а індивідуальність сполук - даними ТШХ

У спектрі ^1H ЯМР сполуки **3.16** присутні характерні набори сигналів дев'яти протонів антрахінонового та ізомалеїмідного циклів. В ІЧ спектрі сполуки наявні смуги поглинання групи -NH- при 3188cm^{-1} , а також валентних коливань фуранонової карбонільної групи при 1760cm^{-1} і 1684cm^{-1} , 1658cm^{-1} (C=O, Ant), подвійного N=C зв'язку при 1658cm^{-1} , 1629cm^{-1} , 1573cm^{-1} . Спектри ^1H і ^{13}C ЯМР антрахінонового похідного **3.20** також містять характерні піки протонів та вуглецю 13, а ІЧ – спектр – смуг поглинання при 3190cm^{-1} (NH), 1706cm^{-1} (C=O індольного циклу), при 1686cm^{-1} , 1640cm^{-1} (C=O, Ant) та при 1620cm^{-1} (C=N).

Як і у попередньому випадку, взаємодія «класичних» СН-кислот з морфоліотриазенантрахіноном **2.19** також відбувається із заміщенням амінного фрагменту триазену на залишок СН-кислоти (схема 3.3).

Схема 3.3



$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{CN}, \text{COOEt}$ (**3.4, 3.17**);

$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CN}$ (**3.5, 3.18**);

$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{COMe}$ (**3.6, 3.19**).

У випадку взаємодії хінону **2.19** з маленовою кислотою, окрім нуклеофільного заміщення морфолінового фрагменту, також відбувається ще і декарбоксилювання однієї карбоксильної групи маленового фрагменту, що призводить в кінцевому результаті до утворення [(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)гідразоно]оцтової кислоти **3.21**. В ІЧ-спектрі останньої спостерігаються характеристичні смуги поглинання, які відповідають коливанням зв'язку групи NH при 3077 cm^{-1} , валентних коливань зв'язку C=O карбоксильної групи при 1720 cm^{-1} , двох C=O антрахінонового фрагменту при 1666 cm^{-1} та 1684 cm^{-1} , при 1638 cm^{-1} – зв'язку C=N та при 3500 cm^{-1} – широка смуга зв'язку групи OH. В спектрі ^1H та ^{13}C ЯМР наявні характерні набори сигналів відповідних ядер, а їх інтегральні інтенсивності відповідають зробленим віднесенням.

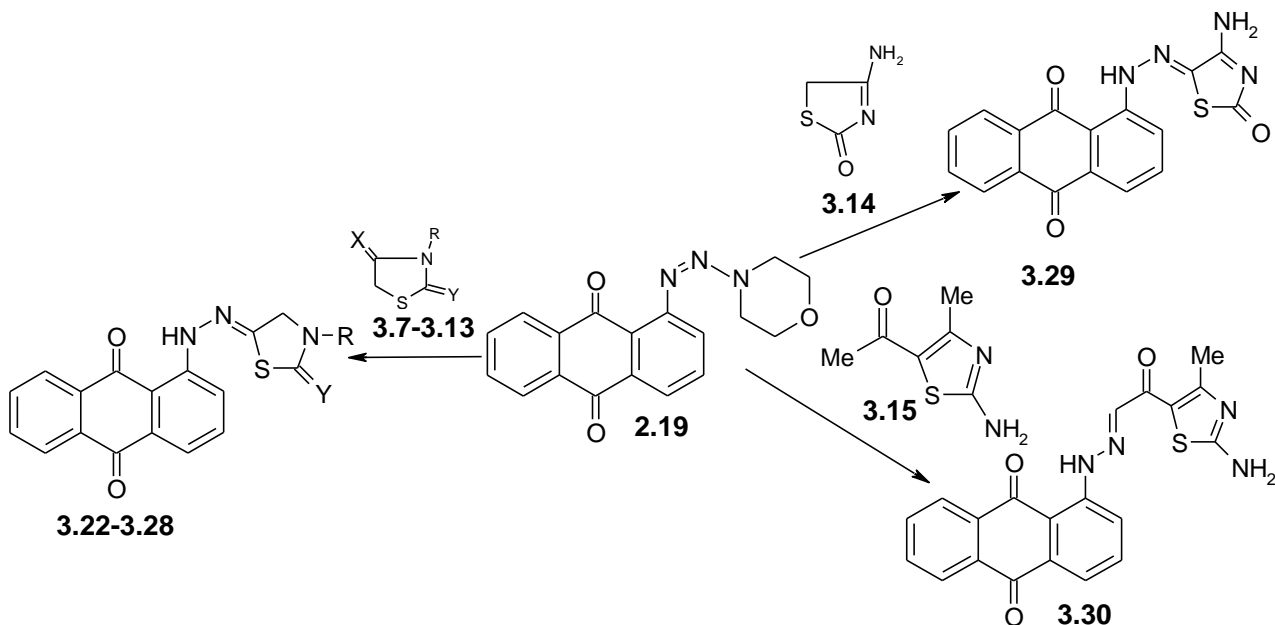
Аналогічно відбувається реакція морфолінтриазену **2.19** з іншими метиленактивними сполуками, у результаті якої утворюються відповідні гідрозони **3.17-3.19**. Подальшої деградації продуктів з розривом зв'язку C-C у цих випадках не відбувається

Присутність в спектрі ^1H ЯМР антрахінонового похідного **3.17** триплету протонів метильної групи при 1.34 м.ч (3 H), квартету метиленових протонів при 4.36 м.ч (2 H), мультиплету семи ароматичних протонів антрахінонового фрагменту при 7.95-8.21 м.ч та синглету протона $-\text{NH}-$ групи при 13,72 cm^{-1} однозначно підтверджують запропоновану структуру **3.17**. В ІЧ-спектрі цієї сполуки **3.17** містяться смуги поглинання при 3097 cm^{-1} (NH), 1734 (C=O, естерна, 1684 cm^{-1} і 1639 cm^{-1} (C=O, антрахінон), 1668 cm^{-1} і 1586 cm^{-1} (C=N). Подібне спостерігається і в інших випадках **3.18** та **3.19**.

Враховуючи, що серед похідних тiazолідинону виявлено цілий ряд сполук, які проявляють протипухлинну [358], протимікробну [359], противірусну [360,361], протизапальну [362] та інші види активності, цікавим як з теоретичної, так і з практичної точки зору, є отримання тiazолідинонових похідних з антрахіноновим фрагментом і, безперечно, оцінка їх біологічної активності.

Проведено взаємодію тiazолідинонів **3.7-3.15** з 1-(морфолінодіазеніл)антрацен-9,10-діоном **2.19** (схема 3.4).

Схема 3.4



X = Y = O, R = H (3.7, 3.22); X = O, Y = S, R = H (3.8, 3.23);

X = S, Y = O, R = H (3.9, 3.24); X = O, Y = S, R = 4-OH-C₆H₄ (3.10, 3.25);

X = O, Y = S, R = (CH₂)₂-COOH (3.11, 3.26);

X = O, Y = 4-Cl-C₆H₄-N=, R = H (3.12, 3.27); X = S, Y = Ph-N=, R=Ph (3.13, 3.28)

Реакцію проводили у середовищі оцтової кислоти при кип'ятінні до практично повної витрати реагентів (~10 хв). Одержані сполуки після охолодження реакційної суміші випадали у вигляді твердої фази.

Будову усіх сполук тiazолідинового ряду 3.22-3.30 підтверджено сукупністю фізико-хімічних методів аналізу і елементним аналізом, а саме ТШХ, ІЧ-, ¹H і ¹³C ЯМР і хроматомас-спектроскопіями .

В ІЧ-спектрах усіх отриманих речовин 3.22-3.30 наявні характеристичні смуги поглинання зв'язку груп в межах 3178 см⁻¹ – 3285 см⁻¹ (NH), 1733 см⁻¹ – 1768 см⁻¹ (C=O, гетер.), 1630 см⁻¹ – 1686 см⁻¹ (C=O, антрахінон), 1564 см⁻¹ – 1620 см⁻¹ (C=N). У спектрі ¹H ЯМР продуктів реакції відсутні сигнали протонів тiazолідинового гетероциклу, і наявний мультиплет семи ароматичних протонів антрахінонового фрагменту в області 7,0-8,50 м.д. та сигнали інших протонів, відповідно до будови тiazолідинового замісника (див. схему 3.4). У ¹³C ЯМР-спектрах цих речовин є характерні сигнали вуглецевих атомів карбонільних груп C=O, які проявляються в

межах 179,43 – 196,76 м.ч., та сигнали азометинового вуглецю тіазолідинового фрагменту C=N (144,46-161,91 м.ч).

Аналогічні результати реакції були отримані і при використанні триазенів **2.20** і **2.25**.

Необхідно зауважити, що антрахінонгідразони вперше були синтезовані роком раніше [363,364], але для їх одержання використали інший метод, Вихід сполук також був нижчим.

Таким чином, нами розроблено новий метод одержання антрахінонгідразонів з добрим виходом взаємодією триазенових похідних антрахінону зі сполуками, що містять активну метиленову групу. Застосування у цих реакціях триазенів як еквівалентів солей діазонію має ряд переваг завдяки їх стабільності і дозволяє одержувати високі виходи цільових продуктів.

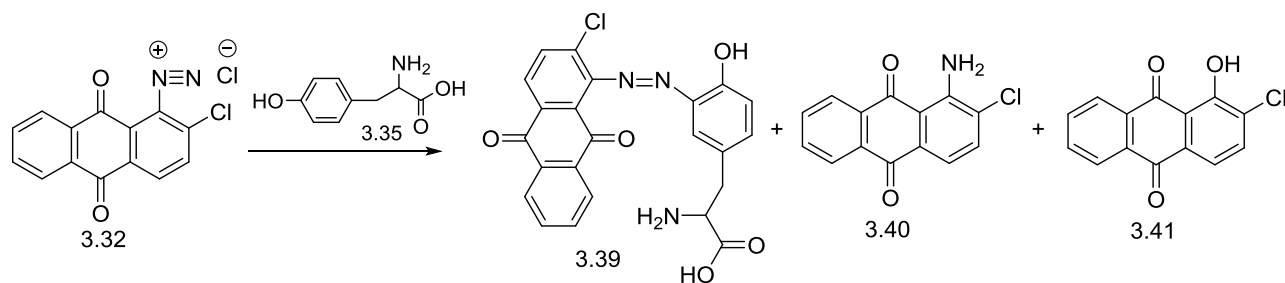
3.2. Синтез триазенів на основі заміщених антрахінонів

Відомо, що введення у молекули біологічно активних речовин фрагментів сполук природного походження (амінокисло, сахаридів) дозволяє підвищити їх біологічну активність та розширити спектр біологічної дії. Враховуючи цю обставину, нами здійснено спроби ввести у молекули діазонієвих похідних галогеновмісних антрахінонів, а саме 2-хлороантрахіноніл-1-діазоній хлориду **3.32**, 4-бромо-2-карбоксилантрахіноніл-1-діазоній хлориду **3.33** і його метилового естеру **3.34** фрагменти амінокислот – D,L-тирозину **3.35** і його метилового естеру **3.36**, 4-аміносульфоаніліну (стрептоциду) **3.37** та ді-(4-амінофеніл)аміну **3.38**.

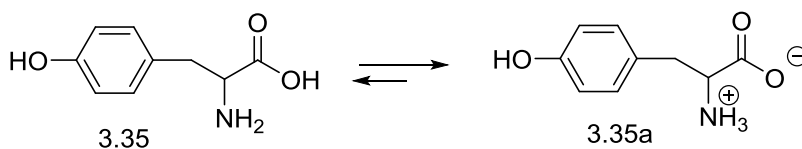
Солі галогенозаміщеного антрахінондіазонію мають два реакційних центри – азогрупу, яка може вступати у реакцію приєднання аміногруп та реакціоздатний атом галогену, який може бути задіяний у реакціях нуклеофільного заміщення. Крім того, тирозин, який має активоване бензинове ядро, може також вступати у реакцію азосполучення як азо-компонента.

Так, при взаємодії 2-хлоро-антрахіноніл-1-діазоній хлориду **3.32**, одержаного *in situ* без виділення з реакційної маси, з тирозином **3.35** в умовах запатентованого нами методу синтезу антрахінонтриазенів [245] ми одержали продукт азосполучення **3.39** та суміш 1-аміно-2-хлоро- (**3.40**) і 1-гідрокси-2-хлоро-9,10-антрахінону **3.41** (схема 3.5).

Схема 3.5



Утворення цих продуктів реакції можна пояснити наступним чином. По-перше, в умовах реакції тирозин **3.35** існує у вигляді бетаїну **3.35a**, який містить протоновану аміногрупу:



Тому нуклеофільність аміногрупи тирозину є незначною. По-доуге, наявність сильного електронодонорного замісника гідроксильної групи у бензеновому ядрі тирозину активує його, що сприяє реакції азосполучення у орто-положення. Крім цього, умови проведення реакції у лужному середовищі (рН=9) сприяють гідролізу діазогрупи до аміно- або гідроксигрупи, у результаті чого утворюються антрахінони **3.40** та **3.41** (схема 3.5).

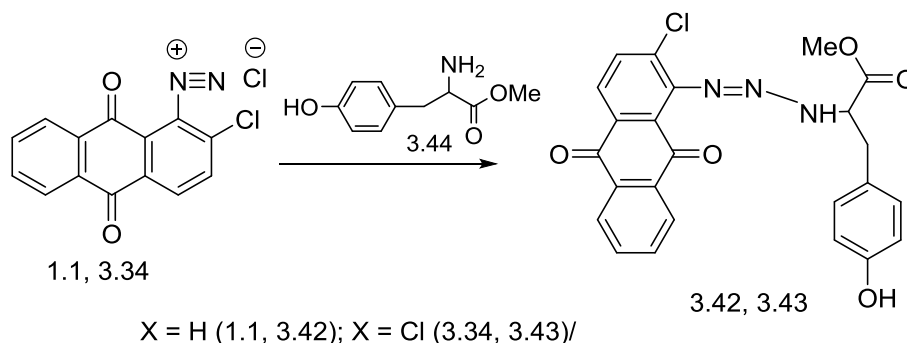
Вихід продуктів **3.39**, **3.40** і **3.41**, які були розділені методом препаративної хроматографії, складає 57%, 12% і 8% відповідно. Їх будову підтверджено результатами елементного аналізу та спектральними даними. Так, у ІЧ спектрі 2-аміно-3-(3-[(2-хлоро-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)діазеніл]-4-гідроксифеніл)-пропанової кислоти **3.41** присутні характеристичні смуги поглинання

валентних коливань зв'язків в області 3390 cm^{-1} (OH), $3040\text{ cm}^{-1} - 2820\text{ cm}^{-1}$ і 2105 cm^{-1} (NH_3^+), 1670 cm^{-1} і 1616 cm^{-1} (C=O), 1520 cm^{-1} (N-C), 790 cm^{-1} (C-Cl).

У ^1H ЯМР спектрі цієї сполуки **3.39** присутні сигнали протонів з хім. зсувом 3.17-3.42 м.ч. (квартет, 2H, CH_2), при 4,18 м.ч. (триплет, 1H, CH) та мультиплет 9-ти ароматичних протонів бензенового та антрахінонових кілець при 7.11-8.32 м.ч., а також широкі синглети при 8.81 м.д., 9.86 м.д. і 12.78 м.д., які належать протонам груп NH_2 , OH та COOH, відповідно.

ІЧ спектри 1-аміно-2-хлоро- **3.40** і 1-гідрокси-2-хлоро- **3.41** антрахінонів досить подібні і відрізняються наявністю широкої смуги коливань гідроксильної групи при 2700 cm^{-1} (водневий зв'язок з C=O) і двох смуг поглинання аміногрупи при 3420 cm^{-1} і 3300 cm^{-1} відповідно.

У випадку використання як аміноскладової метилового естеру тирозину **3.34** непоганим виходом 78% вдалось одержати бажаний триазенетил-[(2-хлоро-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)діазеніл]тирозинат **3.43**. Для запобігання утворення бетаїну, у реакції азосполучення використали метиловий естер тирозину **3.44**:



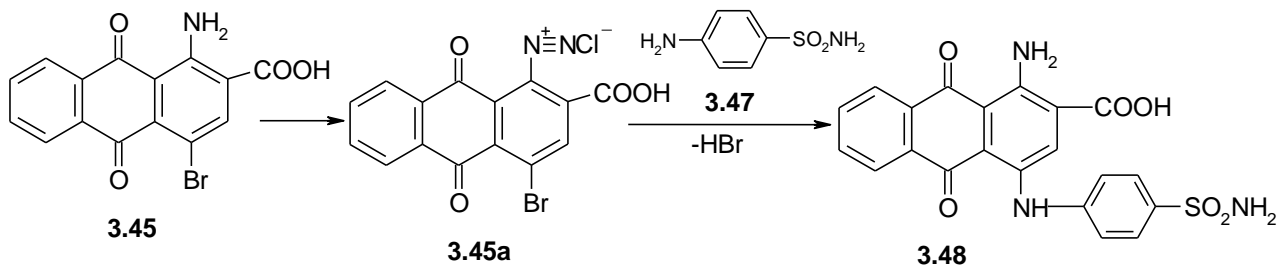
Це дозволило зберегти високу нуклеофільність аміногрупи тирозину і одержати бажані триазени **3.42** і **3.43**, які одночасно містять у молекулі два фармакофорних фрагменти: антрахіноновий і амінокислотний.

В ІЧ-спектрі антрахінонтриазену **3.42** наявні смуги поглинання при 3380 cm^{-1} (νOH), при 3084 cm^{-1} (νNH), 1756 cm^{-1} ($\nu\text{C=O}$ у COOMe), 1640 cm^{-1} і 1680 cm^{-1} ($\nu\text{C=O}$, Ant) та інші, а у спектрі ПМР проявляються сигнали протонів з хім.зсувом 2.21 м.ч. (с 3H, Me), 3.84 м.ч (кв., 1H, CH), при 4.11 м.ч (кв., 2H, CH_2), 6.68-6.98 м.ч (м., 4H, Ph), 7,29-8,32 м.ч (м., 7H, Ant) та 9.01 (с 1H, NH) і 12.01 м.ч (широкий с 1H, OH).

Спектри метил[(2-хлоро-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)діазеніл]-тирозинату **3.43** мають подібний вигляд.

Як інший об'єкт для утворення триазенів ми використали доступну бромамінову кислоту **3.45**, яка випускається промисловістю, її етиловий естер **3.46** та стрептоцид **3.47**.

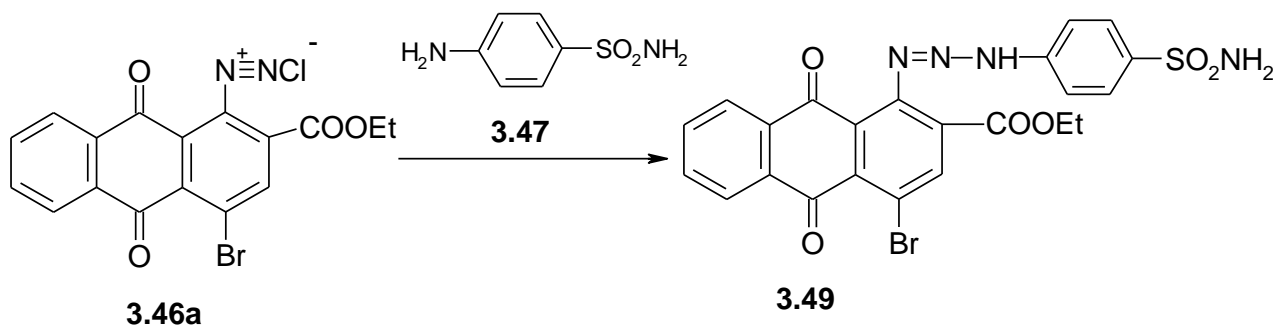
Бромамінова кислота **3.45**, як і амінокислоти існує **переважно** у вигляді бетаїну, що призводить до зменшення нуклеофільних властивостей групи NH₂. Одночасно, наявність двох електроноакцепторних замісників азо- та карбоксильної групи призводить до активування атома галогену біля атома С4 антрахінонового циклу. Тому взаємодія діазонієвого похідного бромамінової кислоти **3.45a** з стрептоцидом **3.47** відбувається як нуклеофільне заміщення атома бромової групи на аміногрупу у бензиновому ядрі із збереженням сульфамідної групи і утворенням сполуки **3.48**:



Цю особливість реакції можна пояснити вищою нуклеофільністю аміногрупи у порівнянні з амідною.

У спектрі ¹H ЯМР 1-аміно-9,10-діоксо-4-[(4-сульфамойлфеніл)аміно]-9,10-дигідроантрацен-2-карбонової кислоти **3.48** наявні сигнали наступних протонів з наступними хім.зсувами (м.ч.): 4.82 (с., 2H, NH₂), 6.89. (с., 2H, NH₂SO₂), 7.21-7.66 (м., 4H, Ph), 7.65-8.29 (м., 5H, Ant) і 12.11. (шс., 1H, OH). Дані елементного аналізу також показують відсутність у молекулі продукту **3.48** галогену.

Для реакції з стрептоцидом **3.47** також було використано сіль діазонію етилового естеру бромамінової кислоти, яку одержували *in situ* з естеру бромамінової кислоти. У цьому випадку реакція відбувається як N-азосполучення за азогрупою. У результаті реакції одержано триазен **3.49**, який містить у молекулі два фармакофорних фрагменти – антрахіноновий та сульфамідний:



Причиною такого напрямку реакції, на нашу думку, є зменшення електроноакцепторного характеру замісника у ядрі діазонієвої солі при переводі вільної карбоксильної групи у форму естеру, що зменшує рухливість атома бром у ядрі.

У ІЧ спектрі отриманого продукту **3.49** присутні характеристичні смуги поглинання аміногрупи при 3272 см^{-1} і 3202 см^{-1} , при 3096 см^{-1} (NH), при 1725 см^{-1} ($\nu\text{C=O}$, карбоксильна), 1682 см^{-1} і 1648 см^{-1} ($\nu\text{C=O}$, Ant) при 1149 см^{-1} ($\nu\text{S=O}$), при 902 см^{-1} ($\nu\text{S-N}$), в також зв'язку C-Br при 570 см^{-1} . У спектрі ^1H ЯМР наявні сигнали протонів з хім. зсувом 1.30 м.ч. (т., 3H, Me), 4.29 м.ч. (кв., 2H, CH₂), 6.89 м.ч. (с., 2H, NH₂), 7.05-7.55 м.ч. (м., 4H, Ph), 7.85-8.49 м.ч. (м., 5H, Ant) і 11.83 (с., 1H, NH). Ці всі дані однозначно підтверджують будову антрахінонтриазену **3.49**.

Таким чином, використання в реакціях N-азосполучення карбоксиловмісних діазонієвих солей, або амінокислот, які містять захищену одержанням естеру аміногрупу дозволяє отримувати бажані триазени.

3.3 Синтез антрахінонфосфонових кислот.

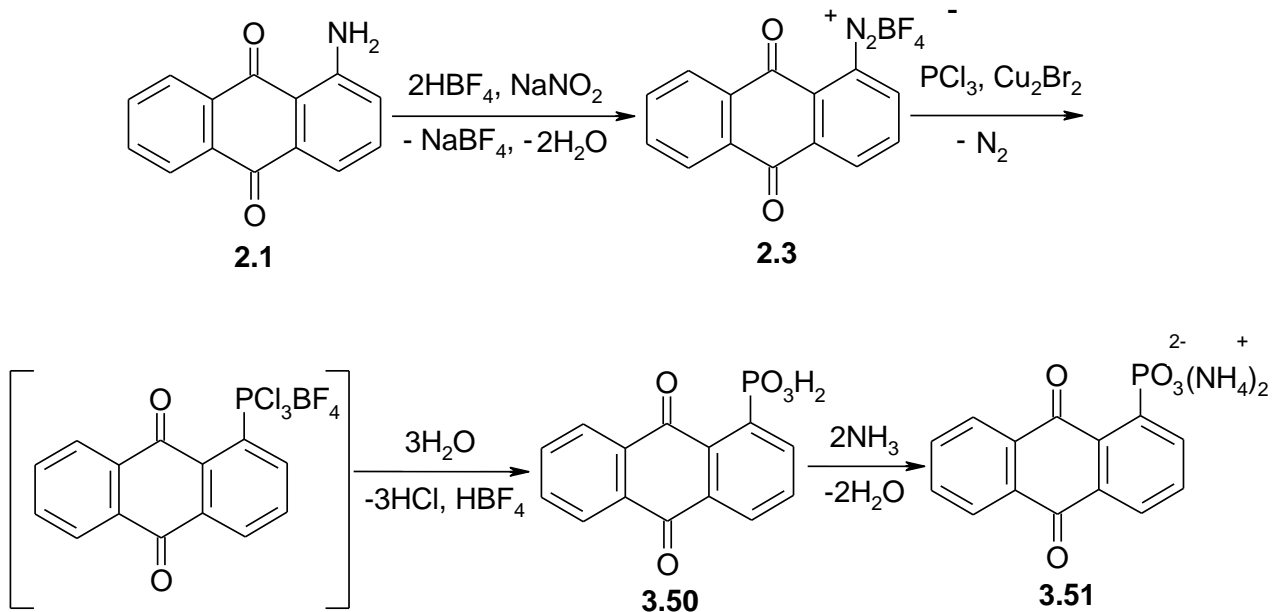
За останні роки значно збільшилася зацікавленість хімією фосфорорганічних сполук у різних галузях господарства і техніки. Серед фосфоровмісних органічних сполук є речовини, які успішно застосовуються – як інсектициди, фунгіциди, пластифікатори, антипірени і стабілізатори, та як лікарські препарати. Фосфорорганічні сполуки цікаві і із теоретичного погляду [365]. Серед речовин, що містять залишок фосфорної кислоти і проявляють біологічну активність, виявлено сполуки, які можна використовувати як інгібітори різних ферментів:

дипептидпептидаз, неранефераз, кіназ та інші, є речовини з протівірусною активністю [366-368].

Тому, нашою метою було розроблення оптимального методу синтезу антрахінонфосфонових кислот та їх солей, які в подальшому можна використовувати як проміжні продукти для синтезу триазенів та інших біологічно-активних сполук з антрахіноновим фрагментом.

1- і 2-Аміноантрахінонфосфонові кислоти були одержані за методом Дока-Фрідмана [369]. У літературі відсутні будь-які дані щодо хімізму цієї реакції, а сама реакція відбувається неоднозначно і завжди супроводжується утворенням ряду побічних продуктів.

Антрахінонфосфонові кислоти синтезували у дві стадії (схема 3.6).

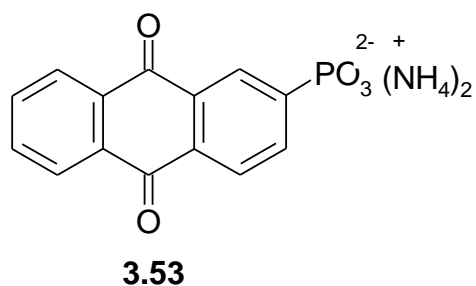
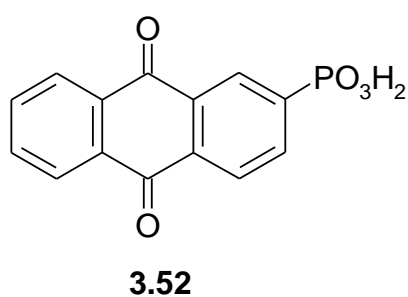


На першій стадії процесу одержували діазоній борфторид. З цією метою 1- або 2-аміноантрахінони **2.1** та **2.1a** суспендували переосадженням із концентрованої сульфїтної кислоти і до отриманої пасти додавали 40% розчин борфтористоводневої кислоти. Діазотування проводили додаванням до одержаної суспензії 40%-ного водного розчину нітриту натрію при 35-40°C. Контроль за реакцією здійснювали методом тонкошарової хроматографії і йод-крохмальною пробою на присутність нітриту натрію. Продукт реакції (діазоній борфторид) випадає в осад у вигляді світло-коричневих кристалів (зміна забарвлення кристалів коливається від 1- або 2-аміноантрахінону) після охолодження реакційної суміші. Одержаний продукт реакції містить непрореагований аміноантрахінон, від якого необхідно позбавлятися. Для цього використовують перекристалізацією з кип'ячої води, оскільки вихідна речовина практично нерозчинна у воді. Слід зазначити, що діазотування 1-аміноантрахінону **2.1** відбувається з більшим виходом, ніж діазотування 2-аміноантрахінону **2.1a**.

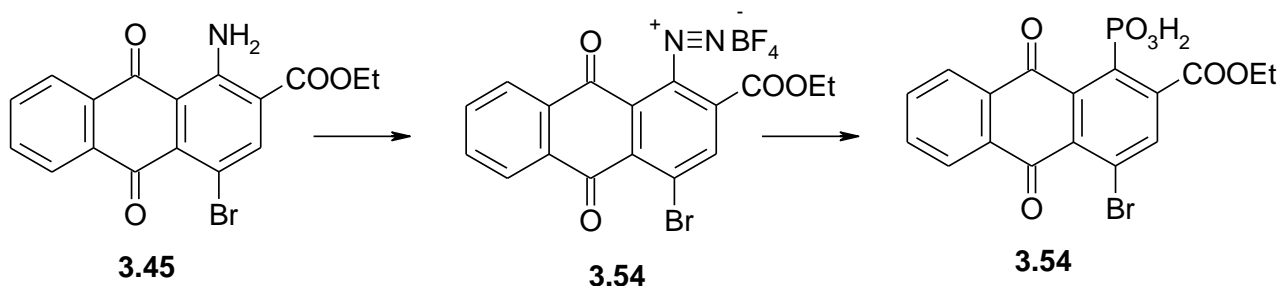
Антрахінонфосфонову кислоту **3.50** одержували реакцією діазоній борфториду з фосфор (3) хлоридом у присутності купрум (1) броміду з наступним гідролізом проміжного комплексу. Фосфонову кислоту перетворювали у амонійну сіль **3.51** додаванням 20%-ного водного розчину аміаку.

Будову отриманих речовин підтверджено даними ІЧ спектроскопії. Порівнюючи спектри вихідної речовини **2.1** і одержаного продукту **3.50**, можна зазначити, що у спектрах антрахінонфосфонові кислоти є дві смуги валентних коливань карбонільної групи, яка розщеплюється в ділянці 1670 і 1625 см^{-1} , причому для α -похідних антрахінону характерні нижчі частотні розщеплення смуг, що свідчать про утворення водневого зв'язку. В спектрах продуктів реакції відсутні смуги при 3420 см^{-1} і 3300 см^{-1} , що притаманні валентним коливанням вільної аміногрупи, проте ми можемо побачити смуги поглинання при 700 см^{-1} , що характерно для зв'язку C–P, і інтенсивну смугу поглинання в ділянці 1275 см^{-1} , що притаманна валентним коливанням P=O зв'язку. Інтенсивні смуги поглинання спостерігаються при коливаннях 1375 , 1590 , 1560 см^{-1} і є характерними для бензольного кільця.

За вище наведеною схемою **3.6** були отримані ізомерні 2-антрахінонфосфонові кислота **3.52** та її амонійна сіль **3.53**.



В подібній манері була отримана 4-бромо-2-карбоксил-1-антрахіноніл-1-фосфонові кислота **3.54** з антранілової кислоти **3.45**



Таким чином, досліджено реакції одержання антрахінонфосфонових кислот **3.50**, **3.52** в умовах, що були описані Доком і Фрідманом.

Отримані 1-антрахінон- і 2-антрахінонфосфонові кислоти **3.50**, **3.52** та їхні амонійні солі **3.51**, **3.53** дають змогу здійснити цілеспрямований синтез нових біологічно активних сполук.

Матеріали цього розділу опубліковано у роботах автора [339,342,344,352-354].

3.4. Методики проведення синтезів

3.4.1. Методики проведення реакцій 9,10-антрахінонтриазенів із сполуками з активними метиленовими групами.

Загальна методика проведення реакції солей антрахінонтриазенів метилен-активними сполуками.

Відповідну метиленактивну сполуку (0,001 моль) суспендували у 20 мл оцтової кислоти і додавали 10 ммоль 1-(морфоліно-4-ілазо)-4а,9а-дигідроантрахінону. Реакційну суміш нагрівали зі зворотнім холодильником протягом 10 хв., охолоджували і отриманий осад відфільтровували, промивали водою, етанолом і діетиловим етером, висушували і перекристалізовували із суміші диметилформамід: оцтова кислота (1:2) або з етанолу.

5-[(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)гідразоно]тіазолідин-2,4-діон

(3.22). Вихід 90% $T_{пл}=305-307^{\circ}\text{C}$ (DMF:EtOH). Спектр ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.59 (д, 1H, $J=8.2$ Hz, аром.), 7.70 (т, 2H, $J=7.2$ Hz, аром.), 7.86 (т, 1H, $J=7.1$ Hz, аром.), 8.00 (д, 1H, $J=8.2$ Hz, аром.), 8.24 (д, 2H, $J=8.0$ Hz, аром.), 10.88 (с, 1H, NH), 12.32 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 MHz, DMSO- d_6): 107.4, 114.2, 118.1, 122.7, 130.2, 130.4, 131.9, 134.8, 135.1, 136.2, 137.9, 147.6, 152.5, 158.7, 162.1, 181.5, 189.3. ІЧ-спектр (KBr, cm^{-1}) (3178 (NH), 3069, 1759 (C=O), 1729,1668,1633,1587 (C=N) cm^{-1}). Обчислено, %: C, 58.12; H, 2.58; N, 11.96 $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Знайдено, %: C, 58.23; H, 2.47; N, 11.87. LC-MS m/z 352 (M+H) $^+$.

1-[N'-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден)гідразоно]антрацен-9,10-діон

(3.23). Вихід 83% $T_{пл}=293-295^{\circ}\text{C}$ (DMF:EtOH). ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.87-

7.94 (м, 2H, аром.), 7.70 (т, 2H, J=7.3 Hz, аром.), 8.01 (т, 1H, J=7.4 Hz, аром.), 8.17 (д, 1H, J=7.4 Hz, аром.), 8.25 (д, 2H, J=8.4 Hz, аром.), 11.11 (с, 1H, NH), 12.35 (с, 1H, NH). ^{13}C ЯМР (100 MHz, DMSO- d_6): 111.3, 115.7, 117.8, 120.1, 121.5, 125.6, 128.0, 129.7, 132.1, 135.1, 139.1, 148.7, 160.7, 177.7, 183.0, 189.1, 193.3. ІЧ (KBr): , 3255 (NH), 1739 (C=O), 1660, 1628, 1573 (C=N) cm^{-1} . Обчислено для $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$: С, 55.58; Н, 2.47; N, 11.44. Знайдено: С, 55.48; Н, 2.40; N, 11.52. LC-MS m/z 368 (M+H) $^+$.

1-[N'-(2-Оксо-4-тіоксотіазолідин-5-іліден)гідразоно]антрахінон (3.24). Вихід 80% $T_{\text{пл}}=323-325^{\circ}\text{C}$ (DMF:EtOH). Спектр ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.58 (д, 1H, J=7.0 Hz, аром.), 7.70 (т, 2H, J=7.3 Hz, аром.), 7.86 (т, 1H, J=7.1 Hz, аром.), 8.0 (д, 1H, J=8.2 Hz, аром.), 8.17 (д, 2H, J=8.0 Hz, аром.), 10.88 (с, 1H, NH), 12.32 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 MHz, DMSO- d_6): 109.5, 116.7, 120.1, 127.9, 129.1, 130.5, 134.1, 137.5, 148.4, 125.5, 155.2, 161.9, 167.1, 179.3, 193.5, 194.9. ІЧ-спектр (KBr, cm^{-1}): 3213 (NH), 1733 (C=O), 1667, 1633, 1558 (C=N) cm^{-1} . Обчислено, %: С, 55.58; Н, 2.47; N, 11.44. $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$: Знайдено, %: С, 55.51; Н, 2.44; N, 11.39. LC-MS m/z 368 (M+H) $^+$.

1-{N'-[3-(4-Гідроксифеніл)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден]гідразино}-антрахінон (3.25) Вихід 74% $T_{\text{пл}}=303-305^{\circ}\text{C}$ (DMF:EtOH). Спектр ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6.90 (д, 1H, J=8.7 Hz, аром.), 7.21 (д, 2H, J=8.7 Hz, аром.), 7.91-7.96 (м, 3H, аром.), 8.10 (д, 1H, J=7.8 Hz, аром.), 8.20 (д, 2H, J=7.2 Hz, аром.), 8.31 (д, 1H, J=7.0 Hz, аром.), 9.92 (с, 1H, OH), 12.61 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 MHz, DMSO- d_6): 103.1, 103.6, 115.5, 116.3, 121.4, 122.4, 126.4, 128.2, 129.5, 130.2, 131.6, 135.2, 137.0, 139.2, 141.3, 148.7, 161.0, 165.0, 182.0, 187.5 ІЧ-спектр (KBr, cm^{-1}): 3285 (NH), 1744 (C=O), 1652, 1623, 1597 (C=N) cm^{-1} . Обчислено, %: С, 60.12; Н, 2.85; N, 9.14. $\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$. Знайдено, %: С, 60.29; Н, 2.75; N, 9.23. LC-MS m/z 460 (M+H) $^+$.

3-{5-[9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл-гідразоно]-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл}-пропіонова кислота (3.26). Вихід 83% $T_{\text{пл}}=323-325^{\circ}\text{C}$ (DMF:EtOH). Спектр ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.68 (т, 2H, J=87.2 Hz, CH_2), 4.27 (т, 2H, J=7.2 Hz, CH_2), 7.87 (т, 1H, J=8.3, Hz, аром.), 7.90-7.93 (м, 2H, аром.), 8.00 (д, 2H, J=7.8 Hz, аром.), 8.16 (д, 1H, J=8.0 Hz, аром.), 8.22 (д, 1H, J=7.6 Hz, аром.), 12.52 (с,

1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 MHz, DMSO- d_6): 31.2, 33.4, 109.8, 112.3, 119.3, 120.3, 121.1, 122.4, 127.4, 131.5, 132.8, 133.8, 135.2, 144.9, 150.3, 157.7, 172.1, 183.6, 187.5, 196.2 ІЧ-спектр (КВг, cm^{-1}): 3367 (NH), 1716 (C=O), 1666, 1630, 1587 (C=N) cm^{-1} . Обчислено, %: C, 54.66; H, 2.98; N, 9.56. $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$: Знайдено, %: C, 54.52; H, 2.87; N, 9.45. LC-MS m/z 440 (M+H) $^+$.

1-[N'-[2-(4-Хлорофеніламіно)-4-оксо-4H-тіазол-5-іліден]гідразино}антрахінон (3.27). Вихід 77%. $T_{\text{пл}}=327-329^{\circ}\text{C}$ (DMF:EtOH). Спектр ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.47-7.56 (м, 2H, аром.), 7.85 (т, 1H, J=7.6 Hz, аром.), 7.94-7.99 (м, 2H, аром.), 8.04 (д, 2H, J=8.3 Hz, аром.), 8.19 (д, 2H, J=7.2 Hz, аром.), 8.25-8.31 (м, 2H, аром.), 11.09 (с, 1H, NH), 12.20 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 MHz, DMSO- d_6): 103.5, 116.6, 116.9, 119.3, 122.4, 124.1, 125.8, 126.7, 127.3, 128.8, 130.4, 133.7, 136.2, 136.9, 138.8, 140.0, 143.9, 149.0, 162.8, 184.0, 185.7. ІЧ-спектр (КВг, cm^{-1}): 3205 (NH), 3066, 1719 (C=O), 1667, 1633, 1593 (C=N) cm^{-1} . Обчислено, %: C, 59.94; H, 2.84; N, 12.16. $\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$. Знайдено, %: C, 59.80; H, 2.71; N, 12.07. LC-MS m/z 462 (M+H) $^+$.

1-[N'-(3-Феніл-2-феніліміно-4-тіоксотіазолідин-5-іліден)гідразино]антрахінон (3.28). Вихід 64%. $T_{\text{пл}}=279-281^{\circ}\text{C}$ (DMF:EtOH). Спектр ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.04 (д, 2H, J=7.6 Hz, аром.), 7.29 (т, 1H, J=7.6 Hz, аром.), 7.49 (т, 2H, J=7.6 Hz, аром.), 7.53-7.65 (м, 5H, аром.), 7.84-7.95 (м, 4H, аром.), 8.06 (т, 1H, J=7.2 Hz, аром.), 8.15 (д, 2H, J=7.2 Hz, аром.) 12.48 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 MHz, DMSO- d_6): 108.9, 116.9, 119.3, 120.8, 122.7, 124.9, 126.1, 127.1, 128.1, 129.2, 129.6, 129.9, 130.2, 132.8, 133.8, 135.1, 136.8, 144.5, 146.4, 148.8, 148.9, 161.0, 179.7, 180.1 ІЧ-спектр (КВг, cm^{-1}): 3058 (NH), 1732 (C=O), 1633, 1587 (C=N) cm^{-1} . Знайдено, %: C, 67.81; H, 3.09; N, 8.93. $\text{C}_{29}\text{H}_{18}\text{N}_{14}\text{O}_2\text{S}_2$. Обчислено, %: C, 67.93; H, 3.17; N, 8.80.: LC-MS m/z 519 (M+H) $^+$.

1-[N'-(4-Аміно-2-оксо-2H-тіазол-5-іліден)гідразино]антрахінон (3.29). Вихід 72%. $T_{\text{пл}}=347-349^{\circ}\text{C}$ (DMF:EtOH). Спектр ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.84-7.95 (м, 3H, аром.), 8.20 (т, 1H, J=7.7 Hz, аром.), 8.29 (д, 2H, J=7.4 Hz, аром.), 8.51 (т, 2H, J=7.6 Hz, аром.), 7.53-7.65 (м, 5H, аром.), 7.84-7.95 (м, 4H, аром.), 8.06 (д, 1H, J=7.3 Hz, аром.), 9.60 (с, 2H, NH $_2$), 9.60 (с, 1H, NH), 12.17 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100

MHz, DMSO-d₆): 112.6, 114.9, 119.3, 121.9, 124.3, 127.2, 127.3, 128.4, 130.7, 134.4, 140.6, 146.9, 152.0, 169.3, 184.9, 187.6 ІЧ-спектр (KBr, cm⁻¹): 3377 (NH₂), 2971, (NH), 1729 (C=O), 1668, 1645, 1631 (C=N) cm⁻¹. Обчислено, %: С, 58.28; Н, 2.88; N, 15.99. C₁₇H₁₀N₄O₃S. Знайдено, %: С, 55.41; Н, 2.72; N, 15.87. LC-MS m/z 351 (M+H)⁺.

1-[N'-[2-(2-Аміно-4-метилтіазол-5-іл)-2оксоетиліден]гідразино}антрахінон (3.30). Вихід 68%. T_{пл}=192-194⁰С (DMF:EtOH). Спектр ¹Н ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.91 (с, 3Н, CH₃), 7.75 (д, 1Н, J=7.8 Hz, аром.), 7.94 (т, 1Н, J=7.3 Hz, аром.), 7.95 (с, 1Н, CH), 8.15 (т, 2Н, J=7.6 Hz, аром.), 8.22 (с, 2Н, NH₂), 8.33-8.38 (м, 3Н, аром.), 11.97 (с, 1Н, NH). Спектр ¹³С ЯМР (100 MHz, DMSO-d₆): 27.6, 116.3, 117.0, 119.4, 121.4, 125.0, 126.9, 127.3, 127.4, 130.9, 133.5, 135.1, 135.9, 139.6, 149.7, 163.2, 168.6, 174.9, 185.7, 186.5. ІЧ-спектр (KBr, cm⁻¹): 3384 (NH₂), 2980 (NH), 1868 (C=O), 1675, 1634, 1591 (C=N) cm⁻¹. Обчислено, %: С, 61.53; Н, 3.49; N, 14.22. C₂₀H₁₄N₄O₃S. Знайдено, %: С, 59.80; Н, 2.71; N, 12.07. LC-MS m/z 391 (M+H)⁺.

1-[N'-(5-Оксо-5Н-фуран-2-іліден) гідразино]антрахінон (3.16). Вихід 74%. T_{пл}=255-257⁰С (DMF:EtOH). Спектр ¹Н ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.76 (д, 1Н, J=7.5 Hz, аром.), 7.92-7.95 (м, 3Н, 2CH, аром.), 8.02 (д, 1Н, J=8.0 Hz, аром.), 8.17 (т, 21Н, J=7.1 Hz, аром.), 8.26 (д, 2Н, J=8.1 Hz, аром.), 12.69 (с, 1Н, NH). Спектр ¹³С ЯМР (100 MHz, DMSO-d₆): 112.3, 115.4, 117.8, 122.0, 124.0, 126.5, 127.6, 129.9, 133.4, 134.5, 135.6, 137.0, 139.3, 144.7, 158.7, 163.3, 180.7, 180.7. ІЧ-спектр (KBr, cm⁻¹): 3188 (NH), 1760 (C=O), 1658, 1629, 1573 (C=N). Обчислено, %: С, 67.93; Н, 3.17; N, 8.80. C₁₈H₁₀N₂O₄. Знайдено, %: С, 67.81; Н, 3.09; N, 8.93. LC-MS m/z 391 (M+H)⁺.

[(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)гідразино]оцтова кислота (3.21). Вихід 81%. T_{пл}=233-235⁰С (DMF:EtOH). Спектр ¹Н ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.72-7.75 (м, 2Н, аром., CH), 7.81 (т, 1Н, J=7.3 Hz, аром.), 7.90 (т, 2Н, J=7.6 Hz, аром.), 8.10-8.18 (м, 3Н, аром.), 12.62 (с, 1Н, NH). 12.82 (ш, 1Н, COOH). Спектр ¹³С ЯМР (100 MHz, DMSO-d₆): 114.5, 120.1, 120.8, 126.9, 127.1, 132.8, 134.1, 134.1, 134.3, 134.7, 135.1, 136.1, 146.6, 165.1, 182.7, 185.5. ІЧ-спектр (KBr, cm⁻¹): 3077 (NH), 1684 (C=O), 1666, 1638, (C=N). Обчислено, %: С, 65.31; Н, 3.43; N, 9.52. C₁₆H₁₀N₂O₄. Знайдено, %: С, 65.19; Н, 3.55; N, 9.41. LC-MS m/z 367 (M+H)⁺.

Ціано-[(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)гідразоно]етиловий естер оцтової кислоти (3.2). Вихід 91%. $T_{пл}=265-267^{\circ}\text{C}$ (DMF:EtOH). Спектр ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.34 (т, 3H, CH₃, J=7.1, аром.), 4.36 (q, 2H, CH₂, J=7.1, Hz), 7.95-7.99 (м, 2H, аром.), 8.02 (т, 2H, J=7.4 Hz, аром.), 8.10 (д, 1H, J=7.5 Hz, аром.), 8.21 (д, 2H, J=8.2 Hz, аром.), 13.72 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 MHz, DMSO- d_6): 10.9, 33.4, 110.8, 112.1, 115.3, 116.8, 118.1, 121.1, 123.3, 132.8, 133.2, 134.4, 135.3, 136.2, 144.5, 167.5, 196.5, 196.8. ІЧ-спектр (KBr, cm^{-1}): 3097 (NH), 2230 (C \equiv N), 1734 (C=O), 1668, 1639, 1586 (C=N). Обчислено, %: C, 65.70; H, 3.77; N, 12.10. C₁₉H₁₃N₃O₄. Знайдено, %: C, 65.58; H, 3.65; N, 12.23. LC-MS m/z 349 (M+H)⁺.

2-[(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)гідразоно]малонітрил (3.18). Вихід 87%. $T_{пл}=269-271^{\circ}\text{C}$ (DMF:EtOH). Спектр ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.92-8.01 (м, 3H, аром.), 8.07 (д, 1H, J=7.0, Hz, аром.), 8.12 (д, 1H, J=7.5, Hz, аром.), 8.20 (д, 2H, J=7.5 Hz, аром.), 14.10 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 MHz, DMSO- d_6): 93.8, 108.4, 109.2, 113.8, 114.1, 117.9, 123.8, 124.3, 127.7, 130.7, 131.6, 133.5, 135.4, 137.4, 160.0, 179.4, 180.2. ІЧ-спектр (KBr, cm^{-1}): 3104 (NH), 2236 (C \equiv N), 2214, 1673 (C=O), 1639, 1585 (C=N). Обчислено, %: C, 68.00; H, 2.69; N, 18.66. C₁₇H₈N₄O₂. Знайдено, %: C, 68.15; H, 2.57; N, 18.55. LC-MS m/z 301 (M+H)⁺.

1-[N'-(1-Ацетил-2-оксопропіліден) гідразино]антрахінон (3.19). Вихід 89%. $T_{пл}=271-273^{\circ}\text{C}$ (DMF:EtOH). Спектр ^1H ЯМР (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.33 (с, 6H, 2*CH₃, аром.), 7.93-8.05 (м, 3H, аром.), 8.22 (д, 2H, J=7.5 Hz, аром.) 8.29 (т, 2H, J=7.3 Hz, аром.), 13.54 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 MHz, DMSO- d_6): 30.2, 113.4, 119.3, 119.7, 123.5, 125.0, 126.7, 127.8, 129.0, 130.8, 132.3, 133.5, 134.3, 155.7, 172.8, 177.5, 180.9, 187.3. ІЧ-спектр (KBr, cm^{-1}): 3326 (NH), 1673 (C=O), 1665, 1652, 1583 (C=N). Обчислено, %: C, 67.93; H, 3.17; N, 8.80. C₁₉H₁₄N₂O₄. Знайдено, %: C, 68.40; H, 4.51; N, 8.29. LC-MS m/z 335 (M+H)⁺.

3.4.2. Методики синтезу триазинів на основі заміщених антрахінонів.

2-Аміно-3-{3-[2-хлоро-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)діазеніл]-4-гідроксифеніл}-пропанова кислота (3.39). Розчиняють 5,0г (0,0019 моль) 1-Аміно-2-хлоро-9,10-антрахінону **3.40** і 1,3г (0,0019 моль) натрій нітрату у суміші 100 мл диметилформаміду та 3.0 мл ізопропілового спирту, нагрівають до 50°C і перемішують до повного розчинення. Отриманий розчин вводять під поверхню розчину, який містить 12мл 25%-ого розчину HCl і 1,7 мл оцтової кислоти, і витримують при перемішуванні впродовж 0,5 год. Суспензію діазонтрахінону **3.32** додають до водного розчину тирозину **3.35**, витримують при інтенсивному перемішуванні при 50°C 1 год. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають водою та висушують. Методом препаративної хроматографії (елюент диметилформамід : оцтова кислота, 1:2) виділили 4,1 г (57%) продукту **3.39**, а також 0,9 г (12%) 1-аміно-2-хлоро-9,10-антрахінону **3.40** та 0,6 г (8%) 1-гідрокси-2-хлоро-9,10-антрахінону.

$T_{\text{топл}}$ 212-214⁰C (DMF:EtOH). Спектр ¹H ЯМР (400 MHz, DMSO-d₆): δ, м.ч: 3.17-3.42 кв (2H, CH₂), 4.18 тр (1H, CH), 7.11-8.32 м (9H, аром.), 8.81 с (1H, NH₂), 9.86 с (1H, OH), 12.78 с (1H, COOH). ІЧ-спектр (KBr, см⁻¹): 3390 (OH), 3040-2820, 2105 (NH₃⁺), 1670, 1616 (C=O), 1520 (N-C), 790 (C-Cl). Обчислено, %: C, 63.34; H, 5.31; N, 9.68; Cl, 8.13. C₂₃H₁₆N₃O₅. Знайдено, %: C, 64.08; H, 5.25; N, 9.12, Cl, 8.14. LC-MS m/z 437 (M+H)⁺.

Етил[(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)діазеніл]тирозинат (3.42) отримували аналогічно сполуці **3.39** із 5,0г (0,025 моль) 1-аміно-9,10-антрахінону 2.1 та 4,9г (0,025 моль) етил тирозинату **3.44**. Вихід 3,3 г (80%) у вигляді голчатих кристалів жовтого кольору. Спектр ¹H ЯМР (100 MHz, DMSO-d₆): δ, м.ч: 2.21 с (3H, Me), 3.84 кв (1H, CH), 4.11кв (2H, CH₂), 6.68-6.98м (3H, C₆H₄), 7.29-8.32 м (7H, ant), 9.01 с (1H, NH), 12.01 с (1H, OH). ІЧ-спектр (KBr, см⁻¹): 3380 (OH), 3084 (NH), 1756 (C=O, COOMe), 1520 (N-C), 790 (C-Cl). Обчислено: C, 63.34; H, 5.31; N, 9.68; Cl, 8.13. C₂₃H₁₆N₃O₅ Знайдено: C, 65.95; H, 4.64; N, 10.01, Cl, 7.99.

Етил[(2-Хлоро-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)діазеніл]тирозинат (3.42) отримували аналогічно сполуці **3.39** із 5,0г (0,019 моль) 1-аміно-2-хлоро-9,10-

антрахінону **3.4** та 3,7г (0,019 моль) етилтирозинату **3.44**. Вихід 6,8 г (78%). Яскраво жовті кристали з $T_{\text{топл}}$ 221-223°C. Спектр ^1H ЯМР (100 MHz, DMSO- d_6): δ , м.ч: 2.18 с (3H, Me), 3.60 кв (1H, CH), 4.08кв (2H, CH₂), 6.50-6.91м (4H, C₆H₄), 7.28-8.27 м (6H, Ant), 9.08 с (1H, NH), 12.10 с (1H, OH). ІЧ-спектр (KBr, cm^{-1}): 3370 (OH), 3072 (NH), 1746 (C=O, COOMe), 1682,1646 (C=O, Ant), 790 (C-Cl). Обчислено, %: C, 61.28; H, 3.80; Cl, 7.86; N, 9.36. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}_5$ Знайдено, %: C, 60.96; H, 3.70; Cl, 8.02; N, 9.46.

1-Аміно-9,10-діоксо-4-[(4-сульфомоїлфеніл)аміно]-9,10-дигідроантрацен-2-карбонова кислота (3.48) отримували аналогічно сполуці **3.39** із 7,0 г (0,025 моль) бромамінової кислоти і 3,6г (0,025 моль) стрептоциду **3.47**. Вихід 6,2 г (56%) світложовті кристали з $T_{\text{топл}}$ 230-232°C. Спектр ^1H ЯМР (100 MHz, DMSO- d_6): δ , м.ч: 4.82 с (2H, NH₂), 3.68 с (2H, NH₂SO₂), 7.21-7.66 м (4H, C₆H₄), 7.65-8.29 м (5H, Ant), 12.11 с (1H, OH). ІЧ-спектр (KBr, cm^{-1}): 3420, 3180 (NH₂), 3260, 3200 (NH₂SO₂), 3390 (NH), 3380 (OH), 1725 (C=O, COOH), 1684,1646 (C=O, Ant), 1317 (SO₂), 1160 (SO₂). Обчислено, %: C, 53.68; H, 2.36; N, 9.65, S, 7.33 $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ Знайдено, %: C, 53.54; H, 2.42; N, 10.01, S, 7.15.

Етил-4-бром-9,10-діоксо-1-[3-(4-сульфомоїлфеніл)триаз-1ен-1-іл]-9,10-дигідроантрацен-2-карбоксилат (3.49) отримували аналогічно сполуці **3.39** із 7,0 г (0,019 моль) етилового естеру бромінової кислоти **3.46** та 2,7г (0,019 моль) стрептоциду **3.47**. Вихід 6,9 г (86%). Жовті кристали з $T_{\text{топл}}$ 254-256°C. Спектр ^1H ЯМР (100 MHz, DMSO- d_6): δ , м.ч: 1.30 т (3H, Me), 4.29 кв (2H, CH₂), 6.89 с (2H, NH₂), 7.05-7.55 м (4H, C₆H₄), 7.85-8.49 м (5H, Ant), 11.83 с (1H, NH). ІЧ-спектр (KBr, cm^{-1}): 3272, 3202 (NH₂), 3096 (NH), 1725 (C=O, COOMe), 1682,1648 (C=O, Ant), 1149 (S=O), 1160 (S-N), 570 (C-Br). Обчислено, %: C, 53.09; H, 2.52; Br 15.20; N, 10.76, S, 6.17 $\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_6\text{S}$ Знайдено, %: C, 52.94; H, 2.50; Br 14.44; N, 10.02, S, 6.08.

2.4.3. Методики синтезу антрахінонфосфонових кислот.

(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)фосфорова кислота (3.50). До суміші 200 мл., 3,4 г (0,0025 моль) фосфор (3) хлориду при інтенсивному перемішуванні додавали суміш 7,0 г (0,0025 моль) антрахінондіазоній борфториду **2.3** і 0,5 г

(0,002моль) купрум (I) броміду. При внесенні солі діазонію **2.3** починається виділення газу, а якщо цього не відбувається, то температуру реакційної маси підвищують до 60°C. При виділенні газу одночасно змінюється забарвлення розчину із світло-жовтого на темно-коричневий. Реакційну суміш перемішують при 60-65°C впродовж 2 год. і залишають на ніч, після чого при перемішуванні за температури 20-30°C додають по краплях 100 мл води, перемішують 1 год. І відганяють з водяною паром етилацетат. Осад, що утворився, фільтрують, промивають водою і розчиняють при нагріванні у 150 мл 5%-ного розчину натрій гідроксиду, після чого одержаний гарячий розчин знову відфільтровують, а фільтрат підкислюють концентрованою азотною кислотою до рН 5. Випадає вільна антрахінонфосфонова кислота **3.50**, яку після охолодження реакційної маси відфільтровують, промивають дистильованою водою і висушують при 100°C. $T_{\text{топл}}$ вище 300°C. ІЧ-спектр, cm^{-1} : 1670, 1625 (C=O), 1590, 1560, 1375 (C=C, аром.), 1275 (P=O), 700 (C-P), Знайдено, %: С, 61.33; Н, 3.31; Р 11.31; $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{O}_5\text{P}$. Обчислено, %: С, 60.59; Н, 3.29; Р 11.02.

(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)фосфонова кислота (3.51) синтезували аналогічно сполуці 3.50 з виходом 6.1г, 89%. $T_{\text{топл}}$ вище 300°C.

Амоній (9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)фосфат 3.51 одержували із антрахінонфосфорної кислоти **3.50** при нагріванні у 100 мл 20%-ного розчину аміаку до повного розчинення. Гарячий розчин фільтрували. Після охолодження фільтрату випадає амонійна сіль антрахінонфосфонові кислоти **3.51**. Сіль відфільтровують, промивають та висушують при 100° С. Сіль добре розчинна у воді. Вихід 7,8 г (99%). $T_{\text{топл}}$ вище 300°C ІЧ-спектр, cm^{-1} : 3300-3040 (NH_4^+), 1672, 1626 (C=O), 1610, 1590, 1560 (C=O, аром.), 1430, 1392 (NH_4^+), 1090 (PO_4^{2-}), 710 (C-P). Знайдено, %: С, 54.46; Н, 4.87; N, 9.13, Р, 10.06. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$. Обчислено, %: С, 54.23; Н, 4.79; N, 9.01, Р, 10.20.

Амоній (9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)фосфат (3.5) отримували аналогічно аналогічно сполуці **3.51** з виходом 7.8 г, (99%). $T_{\text{пл}}$ вище 300°C.

Етил(4-бромо-9,10-діоксо-1-фосфоно-9,10-дигідроантрацен-2-іл)карбоксилат 3.55 отримували з 5,0 г (0,011моль) тетрафторид діазонієвої солі етилового естеру

бромамінової кислоти **3.54**, синтезованої за методикою [27], 2,0г (0,005 моль) фосфору (3) хлориду і 5,0 г (0,002 моль) купрум (1) броміду аналогічно аналогічно сполуці 3.50 з виходом 4,3 г (90%). $T_{\text{топл}}$ вище 300°C . ІЧ-спектр, cm^{-1} : 1730 (C=O, COOMe), 1674, 1630 (C=O, Ant), 159, 1560, 1376 (C=C, аром.), 1270 (P=O), 700 (C-P), 640 (C- Br). Знайдено, %: С, 46.59; Н, 12.09; Br, 18.04, Р, 7.07. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrO}_7\text{P}$. Обчислено, %: С, 46.48; Н, 12.01; Br, 18.40, Р, 6.98.

3.5. Короткі висновки

3.5.1. Розроблено новий метод отримання антрахінонгідразонів шляхом взаємодії антрахінонтриазенів зі сполуками, що містять активну метиленову групу.

3.5.2. Антрахінонтриазени можна застосовувати як еквівалент солей діазонію в реакціях з активними метиленовими сполуками, завдяки їх стабільності і достатньо високими виходами реакцій.

3.5.3. Амінокислоти не реагують з антрахінондіазонієвими солями з утворенням триазенових похідних, але використання в цій реакції естерів амінокислот призводить до одержання бажаних антрахінонтриазенів.

3.5.4. Одержано і досліджено перебіг синтезу антрахінонілфосфонових, кислот та їх амонійних солей – зручних проміжних продуктів для наступних синтезів біологічно-активних сполук.

3.5.5. Синтезовано 24 неописаних раніше нових сполук.

РОЗДІЛ 4

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

З метою визначення шляхів практичного застосування отриманих у роботі сполук, було проведено дослідження їх біологічної активності.

4.1. Віртуальний скринінг біологічної активності

З метою визначення перспективних напрямків дослідження біологічної активності синтезованих у роботі сполук нами було проведено попередній комп'ютерний прогноз їх потенційної активності за програмою PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [370].

Застосування програми PASS дозволяє скоротити час, матеріальні витрати та підвищити ефективність пошуку сполук з високою біологічною активністю.

Програма PASS дозволяє прогнозувати кількість вірогідних видів біологічної активності на основі структурної формули.

Результати прогнозу наведені у вигляді вірогідних видів біологічної активності з оцінками вірогідності наявності (P_a) і відсутності виду активності (P_i), які мають значення від 0 до 1 [370].

За результатами комп'ютерного біологічного скринінгу за програмою PASS ($P_a > 0,7$) найбільш привабливими напрямками експериментального дослідження є

скринінг одержаних нових сполук на токсичність, протипухлинну, антимікробну, протитуберкульозну антиоксидантну, антидіабетичну та інші види активностей (табл. 4.1, додаток В).

Прогнозована біологічна активність синтезованих сполук

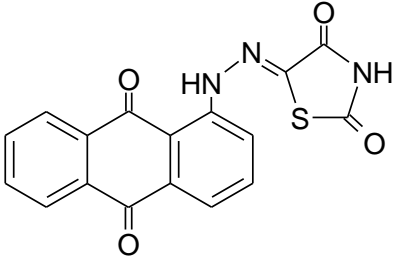
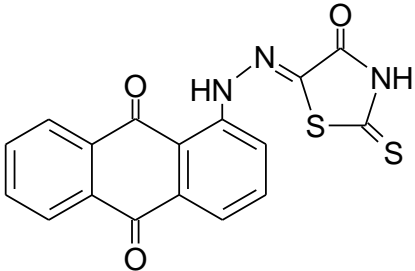
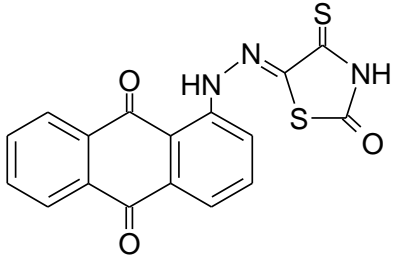
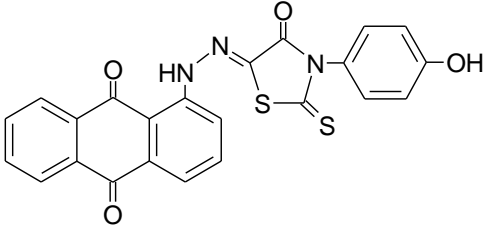
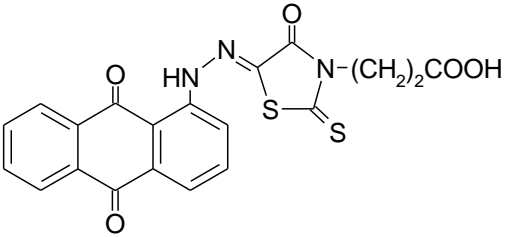
| № сполуки | Pa | Pi | Activity |
|--|-------|-------|--|
|  <p>3.22</p> | 0,657 | 0,005 | Thiol protease inhibitor |
| | 0,653 | 0,030 | Anaphylatoxin receptor antagonist |
| | 0,383 | 0,048 | Antidiabetic |
| | 0,331 | 0,071 | Antiviral (Herpes) |
| | 0,335 | 0,120 | Vasoprotector |
| | 0,352 | 0,157 | Antineoplastic (non-Hodgkin's lymphoma) |
|  <p>3.23</p> | 0,809 | 0,004 | Mcl-1 antagonist |
| | 0,774 | 0,004 | Thiol protease inhibitor |
| | 0,710 | 0,002 | Myc inhibitor |
| | 0,637 | 0,018 | Insulysin inhibitor |
| | 0,558 | 0,021 | HMGCS2 expression enhancer |
| | 0,307 | 0,067 | Antituberculosic |
|  <p>3.24</p> | 0,834 | 0,003 | Mcl-1 antagonist |
| | 0,661 | 0,029 | Anaphylatoxin receptor antagonist |
| | 0,623 | 0,005 | Thiol protease inhibitor |
| | 0,484 | 0,044 | Histamine release inhibitor |
| | 0,491 | 0,074 | Antineoplastic |
|  <p>3.25</p> | 0,650 | 0,005 | Mcl-1 antagonist |
| | 0,381 | 0,051 | CYP17 inhibitor |
| | 0,379 | 0,060 | Histidine kinase inhibitor |
| | 0,413 | 0,096 | Antineoplastic (non-Hodgkin's lymphoma) |
|  <p>3.26</p> | 0,409 | 0,009 | Amyloid beta precursor protein antagonist |
| | 0,549 | 0,161 | Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor |
| | 0,394 | 0,041 | Antiprotozoal (Trypanosoma) |
| | 0,368 | 0,017 | Antidiabetic symptomatic |

Таблица 4.1 (продовження)

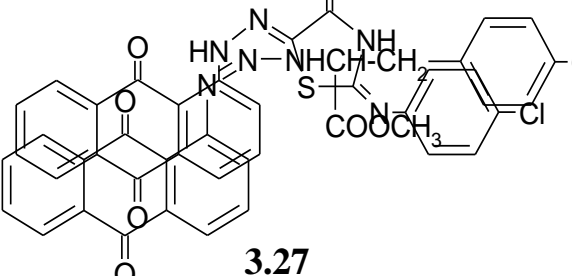
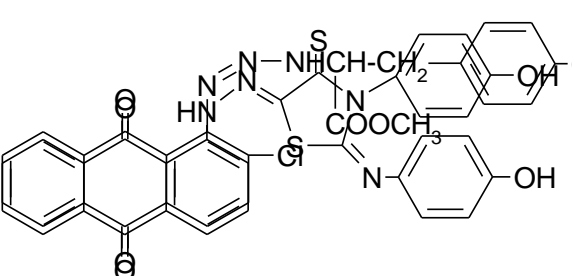
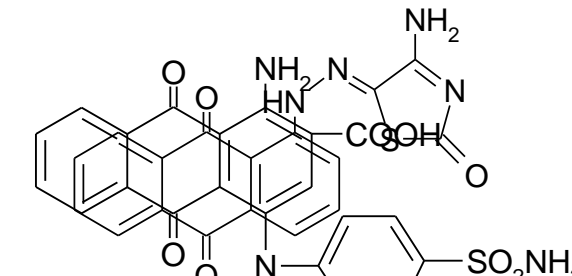
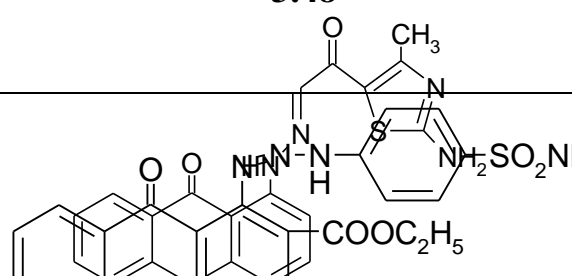
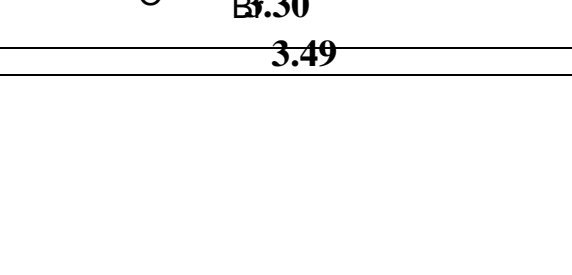
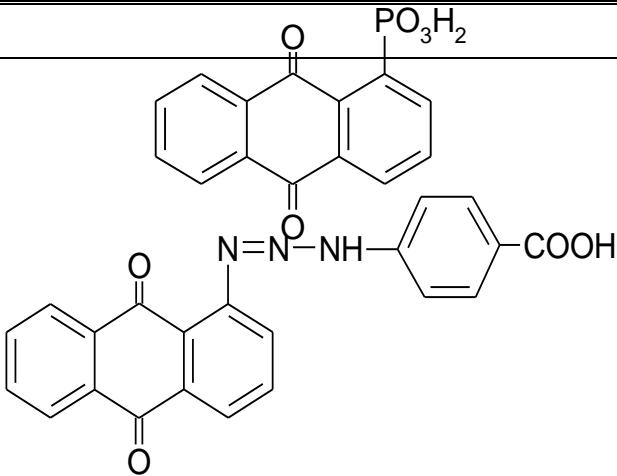
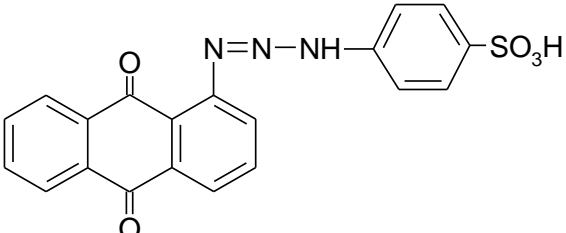
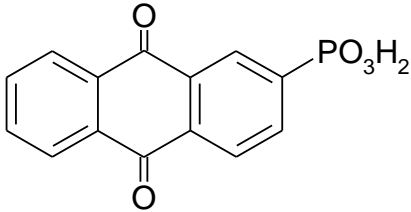
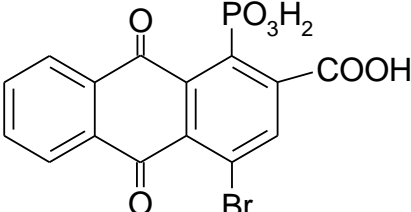
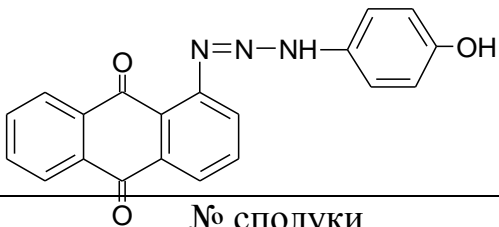
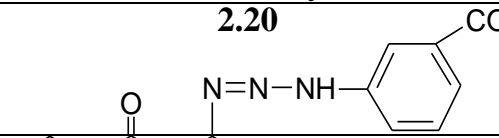
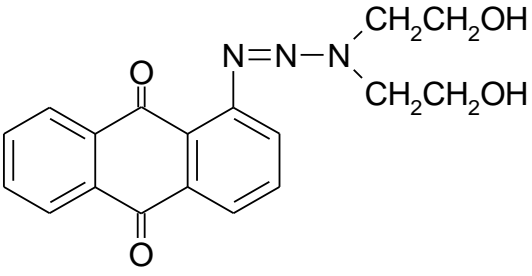
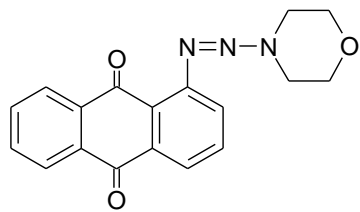
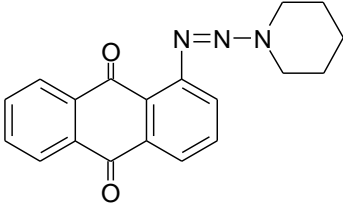
| № сполуки | Pa | Pi | Activity |
|--|-------|-------|---|
| № сполуки | 0,732 | 0,004 | Thiol protease inhibitor |
|  <p>3.27</p> | 0,677 | 0,004 | Acrocyllindropepsin inhibitor |
| | 0,579 | 0,019 | HMGCS2 expression (non-opioid enhancer) |
| | 0,544 | 0,008 | Antiviral (Influenza A) |
| | 0,349 | 0,054 | Cytostatic |
| | 0,556 | 0,034 | Insulysin inhibitor |
|  <p>3.42</p> | 0,730 | 0,004 | Mc1-antagonist |
| | 0,669 | 0,003 | Antineoplastic (non-Hodgk (Hodgkin's lymphoma)) |
| | 0,649 | 0,007 | Antimycobacterial |
| | 0,627 | 0,005 | Thiol protease inhibitor |
| | 0,402 | 0,07 | Histone deacetylase SIRT1 inhibitor |
| | 0,312 | 0,064 | Cytostatic |
| | 0,561 | 0,008 | Antituberculosic |
|  <p>3.28</p> | 0,560 | 0,021 | HMGCS2 expression: Analgesic, non-opioid enhancer |
| | 0,553 | 0,017 | Antiviral (Influenza) |
| | 0,548 | 0,008 | Thiol protease inhibitor |
| | 0,475 | 0,016 | Antipyretic |
| | 0,538 | 0,036 | Alopecia treatment |
| | 0,398 | 0,011 | Diuretic |
| | 0,543 | 0,043 | Glucose oxidase inhibitor |
| | 0,384 | 0,011 | Antiviral (Influenza A) |
| | 0,526 | 0,072 | Antiartihetic |
| | 0,348 | 0,011 | Antihelminthic (Fasciola) |
|  <p>3.29</p> | 0,526 | 0,042 | Pterin deaminase inhibitor |
| | 0,351 | 0,043 | Antineoplastic (multiple myeloma) |
| | 0,428 | 0,083 | Antineoplastic (Hodgkin's lymphoma) |
| | 0,305 | 0,055 | Antineoplastic (pancreatic cancer) |
| | 0,459 | 0,037 | HMGCS2 expression enhancer |
| | 0,340 | 0,130 | Antineoplastic |
| | 0,433 | 0,010 | Antiuremic |
| | 0,364 | 0,035 | Taurine-2-oxoglutarate transaminase inhibitor |
| | 0,344 | 0,066 | Antiviral (Influenza) |
| | 0,367 | 0,039 | Antibacterial |
|  <p>3.30</p> | 0,312 | 0,041 | Antipyretic |
| | 0,367 | 0,039 | Antibacterial |
| 3.49 | | | |

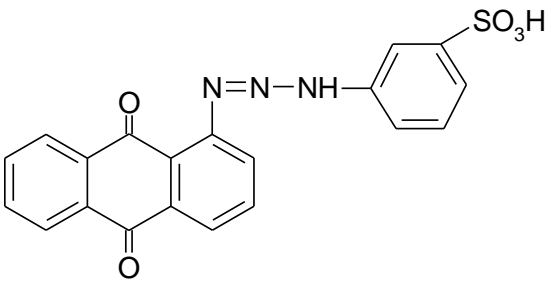
Таблица 4.1 (продовження)

| № сполуки | Pa | Pi | Activity |
|--|-------|---------------|---|
|  <p style="text-align: center;">2.15</p> | 0,592 | 0,002 | Antiprot (Hepatitis B) |
| | 0,564 | 0,011 | (Trypanosoma) |
| | 0,597 | 0,088 | Antieczematic |
| | 0,532 | 0,062 | Antineoplastic |
| | 0,468 | 0,007 | Antiuremic |
| | 0,465 | 0,030 | Cytostatic |
| | 0,532 | 0,108 | Fibrinolytic |
| | 0,411 | 0,007 | Antiviral (Influenza A) |
| | 0,418 | 0,041 | Antiviral (Influenza) |
| | 0,394 | 0,032 | Antiviral (Adenovirus) |
| | 0,375 | 0,039 | Antituberculosic |
| | 0,347 | 0,056 | Antimycobacterial |
| | 0,322 | 0,039 | Antipyretic |
| | 0,393 | 0,114 | Antineoplastic (non-Hodgkin's lymphoma) |
| 0,311 | 0,042 | Antiprotozoal | |
|  <p style="text-align: center;">2.16</p> | 0,756 | 0,005 | Antiprotozoal (Trypanosoma) |
| | 0,662 | 0,003 | Antihemorrhagic |
| | 0,645 | 0,015 | Vasoprotector |
| | 0,534 | 0,009 | Antituberculosic |
| | 0,534 | 0,037 | Antiviral (Picornavirus) |
| | 0,510 | 0,021 | Antiviral (Influenza) |
| | 0,499 | 0,019 | Antimycobacterial |
| | 0,427 | 0,009 | Hemostatic |
| | 0,389 | 0,012 | Antineoplastic (ovarian cancer) |
| | 0,357 | 0,028 | Antiprotozoal |
| | 0,337 | 0,046 | Antiprotozoal (Amoeba) |
| | 0,309 | 0,034 | Antiseptic |
| | 0,329 | 0,136 | Antineoplastic |

| № сполуки | Pa | 0,521 | 0,069 | Antiseborrheic |
|--|-------|-------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | 0,449 | 0,010 | Antiviral |
| 3.50 | 0,737 | 0,020 | 0,018 | Antineoplastic (Adenovirus) |
| | 0,643 | 0,004 | 0,044 | Dermatologic (Dermatologician cancer) |
| | 0,591 | 0,002 | 0,025 | Antiprotozoal (Babesia) |
| | | | | Antimutagenic |
| | | 0,346 | 0,015 | Antineoplastic (melanoma) |
| | | 0,402 | 0,076 | Vasoprotector |
| | | 0,325 | 0,006 | Antiviral (HIV) |
| | | 0,325 | 0,040 | Antitoxic |
|  <p style="text-align: center;">3.52</p> | 0,716 | 0,009 | Anticonvulsant | |
| | 0,648 | 0,002 | Antiviral (Hepatitis B) | |
| | 0,628 | 0,013 | Dermatologic | |
| | 0,488 | 0,007 | Antiacne | |
| | 0,530 | 0,063 | Antineoplastic | |
| | 0,411 | 0,025 | Antiviral (Adenovirus) | |
| | 0,439 | 0,084 | Antiseborrheic | |
| | 0,362 | 0,025 | Antiepileptic | |
| | 0,340 | 0,032 | Antimutagenic | |
| | 0,326 | 0,028 | Antiviral | |
|  <p style="text-align: center;">3.54</p> | 0,522 | 0,004 | Antiviral (Hepatitis B) | |
| | 0,484 | 0,008 | Antiviral (Adenovirus) | |
| | 0,482 | 0,016 | Antimutagenic | |
| | 0,490 | 0,028 | Apyrase inhibitor | |
| | 0,435 | 0,045 | Dermatologic | |
| | 0,507 | 0,133 | Antieczematic | |
| | 0,379 | 0,019 | Inulinase inhibitor | |
| | 0,434 | 0,083 | Cytoprotectant | |
| | 0,430 | 0,086 | Antiseborrheic | |
| | 0,345 | 0,034 | Antitoxic | |

| | | | |
|---|--|-----------------------|------------------------------------|
|  | 0,431 | 0,006 | Antiviral (Influenza A) |
| | 0,412 | 0,017 | Antiprotozoal |
| | 0,399 | 0,043 | Cytostatic |
| | 0,422 | 0,067 | Vasoprotector |
| | 0,363 | 0,011 | Antineoplastic (lymphocytic leuk) |
| <p>№ сполуки</p> <p>2.20</p>  | 0,343 | 0,052 | Antituberculosic |
| | 0,330 | 0,064 | Antiprotozoal |
| | 0,358 | 0,104 | Antimycobacterial (Trypanosoma) |
| | 0,317 | 0,076 | Antineoplastic |
| | 0,315 | 0,080 | Antiviral (Influenza) |
|  | 0,354 | 0,154 | Antiviral (Picornavirus) |
| | 0,560 | 0,007 | Antiprotozoal |
| | 0,537 | 0,060 | Antineoplastic |
| | 0,506 | 0,038 | Vasoprotector |
| | 0,480 | 0,028 | Cytostatic |
| | 0,412 | 0,005 | Antineoplastic, alkylator |
| | 0,409 | 0,008 | Antiviral (Influenza A) |
| | 0,390 | 0,042 | Antiprotozoal (Trypanosoma) |
| | 0,361 | 0,048 | Antiviral (Adenovirus) |
| | 0,388 | 0,096 | Antiseborrheic |
| | 0,321 | 0,077 | Antiviral (Influenza) |
| | 0,333 | 0,179 | Antiviral (Picornavirus) |
| | 0,311 | 0,173 | Cytoprotectant |
| | <p>2.14</p>  | 0,829 | 0,002 |
| 0,739 | | 0,004 | Antiprotozoal |
| 0,409 | | 0,073 | Vasoprotector |
| 0,353 | | 0,063 | Antiviral (Influenza) |
| 0,364 | | 0,144 | Antineoplastic (non-Hodgkin's) |
| <p>2.19</p>  | 0,348 | 0,160 | Antiviral (Picornavirus) |
| | 0,847 | 0,002 | Alpha 2b adrenoreceptor antagonist |
| | 0,733 | 0,004 | Antiprotozoal |
| | 0,404 | 0,008 | Antiviral (Influenza A) |
| | 0,362 | 0,100 | Vasoprotector |
| 0,333 | 0,071 | Antiviral (Influenza) | |
| 2.21 | | | |

Таблиця 4.1 (продовження)

| | | | |
|---|-------|-------|---------------------------------|
| 2.17 | 0,567 | 0,102 | Antieczematic |
| | 0,474 | 0,008 | Antineoplastic (ovarian cancer) |
| | 0,464 | 0,030 | Cytostatic |
| | 0,417 | 0,007 | Antiviral (Influenza A) |
| | 0,435 | 0,036 | Antiviral (Influenza) |
| | 0,351 | 0,004 | Antiprotozoal (Babesia) |
| | 0,376 | 0,039 | Antituberculosic |
| | 0,369 | 0,043 | Antiviral (Adenovirus) |
| | 0,332 | 0,036 | Antipyretic |
| | 0,345 | 0,057 | Antimycobacterial |
| | 0,312 | 0,042 | Antiprotozoal |
| | 0,383 | 0,125 | Antiviral (Picornavirus) |
|  <p>2.18</p> | 0,769 | 0,004 | Antiprotozoal (Trypanosoma) |
| | 0,691 | 0,003 | Antiviral (Influenza A) |
| | 0,608 | 0,003 | Antihemorrhagic |
| | 0,558 | 0,008 | Antituberculosic |
| | 0,554 | 0,017 | Antiviral (Influenza) |
| | 0,528 | 0,015 | Antimycobacterial |
| | 0,457 | 0,007 | Hemostatic |
| | 0,497 | 0,052 | Antiviral (Picornavirus) |
| | 0,363 | 0,013 | Antineoplastic (ovarian cancer) |
| | 0,363 | 0,027 | Antiprotozoal |
| | 0,336 | 0,030 | Antiseptic |
| | 0,313 | 0,145 | Antineoplastic |

4.2. Застосування молекулярного докінгу у прогнозуванні біологічної активності

Використання докінгових досліджень є сучасним підходом до планування цілеспрямованого синтезу [373]. Результати докінгу базуються на співставленні афінностей стандартного ліганду та досліджуваної сполуки до різноманітних

біомішеней. Результати дозволяють визначити структури-лідери та скафолди молекул для створення нових сполук і пошуку оптимізації хімічних структур з метою підсилення їх біологічної активності. На основі аналізу ступеня спорідненості досліджуваної сполуки з біологічними мішенями, можна зробити висновок про механізм реалізації фармакологічної дії [374].

Докінгові дослідження проводилися на базі пакету програмного забезпечення компанії Open Eye Scientific Software, яке включає програми VIDA, FLIPPER, FRED Receptor, Omega 2, Vabel 3 та FRED. За допомогою програми FRED Receptor було отримано активні зони білків BCL-X1, PPAR γ та тубуліну і модель ДНК у комплексі з інтеркалятором під назвою 2DES, комплекс фрагменту ДНК d(CGТАСG) та морфолінодоксорубіцин для проведення докінгу [375-378].

Для дослідження афінності синтезованих похідних до біомішеней BCL-X1, PPAR γ , тубуліну та моделі ДНК було побудовано бібліотеку із 1000 хіноїдних сполук які проявляють протиракову активність *in vitro*, 40 молекул створених молекулярним дизайном, стандартний ліганд та вибірка відомих препаратів, активність яких реалізується через зв'язування з даною біомішенню [380,381].

Для сполуки, яка показала найвищу спорідненість до біомішені побудовано 3D-моделі зв'язування сполуки-лідера у порівнянні із стандартним лігандом-морфолінодоксорубіцином з активною зоною фрагменту ДНК d(CGТАСG) (рис.4.1).

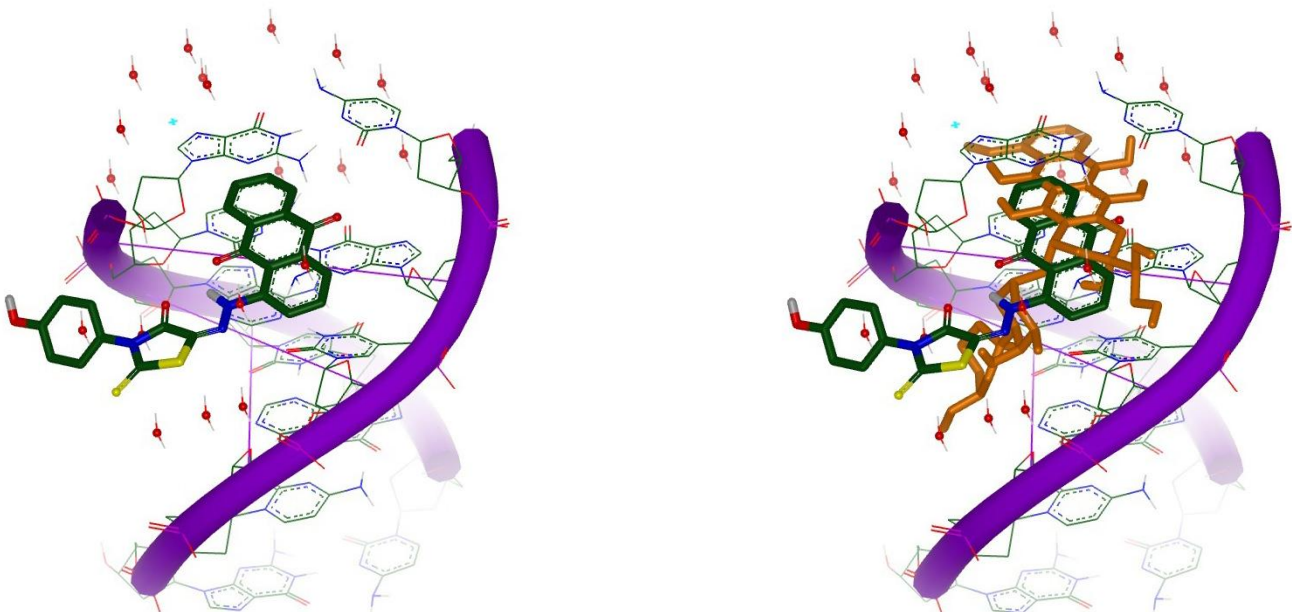


Рис. 4.1 3D-Моделі зв'язування сполуки-лідера **3.25** у порівнянні з стандартним лігандом з активною зоною фрагменту ДНК d(CGTCACG).

Необхідно відзначити, що саме антрахіноновий фрагмент досліджуваної гідразоантрахінону **3.25** відтворює гідрофобну взаємодію фрагменту ліганду з нуклеозидами: цитозином, гуанозином та тимидином. Також імовірний гідрофобний тип взаємодії тiazолідинового фрагменту досліджуваної молекули з вище названими нуклеозидами.

4.3. Токсичність синтезованих речовин

Важливою характеристикою біологічної активності сполук є оцінка їх гострої токсичності, яку проводять на щурах. Однак, такі експериментальні дослідження є доволі дорогими. Керівництво Європейського Співтовариства щодо хімічних речовин та їх безпечного використання (REACH), починаючи з 2007 року, передбачають розробку комп'ютеризованих методів вивчення токсичних ефектів.

4.3.1. Прогнозована гостра токсичність

Враховуючи тенденції REACH, науковцями Інституту біомедичної хімії Російської академії медичних наук було розроблено новий метод для моделювання гострої токсичності гризунів QSAR, реалізований у програмному забезпеченні GUSAR [389].

Гостра токсичність – значний шкідливий ефект (або смерть), який настає за короткий час після початку дії речовини при одноразовій дозі. Значення LD₅₀ є

однією з важливих характеристик гострої токсичності, яка відповідає дозі, що спричиняє 50% смертності протягом 24 годин після введення речовини.

Існує велика кількість даних щодо LD_{50} різних сполук для щурів, що дозволяє проводити оцінку LD_{50} *in silico* з використанням різних методів SAR та QSAR [390].

Нами проведено прогнозування гострої токсичності синтезованих речовин для щурів (табл.4.2). Найперспективніші за біоактивністю кандидати-сполуки відібрані з допомогою сервісів PASS та GUSAR направляються на експериментальні біологічні дослідження за прогнозованими напрямками, що сприяє пришвидшенню впровадження до використання нових ефективних екологічно безпечних субстанцій і зекономити витрати, що важливо з точки зору пошуку шляхів практичного застосування синтезованих у роботі сполук при достатньо високих показниках їх біологічної активності.

4.3.2. Експериментальна гостра токсичність

Нами була визначена гостра токсичність синтезованих сполук експериментально. З цією метою гостру токсичність проводили за загально прийнятою методикою (при введенні у шлунок), відповідно до Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 26.02.2006 р. [381,384] та дотриманням методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру [382], а також до Міжнародних принципів Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Дослідження проводили на 108 статевозрілих щурах самцях лінії Wistar, масою 180-210 г, які утримувалися за стандартних умов віварію. Речовини вводили в дозах 5, 10 і 15 г/кг за вмістом досліджуваних сполук через металевий зонд одноразово у шлунок тварин (по 6 тварин кожного виду на кожну дозу). Введення більших доз було неможливим через обмеження об'єму рідини, який можна ввести у шлунок. Спостереження за щурами вели протягом 2 тижнів [385,386].

Відразу після введення досліджуваних речовин у дозах 10 г/кг і 15 г/кг спостерігалася нетривала рухова загальмованість тварин, пов'язана із перевантаженням шлунку значним об'ємом рідини, чого не було при введенні сполук у дозі 5 г/кг. В подальшому змін у зовнішньому вигляді, стані покривів тіла, динаміці маси тіла не відмічалось, тварини мали охайний зовнішній вигляд, змін реакцій на слухові, больові та звукові подразники не відмічалось, процеси дефекації та сечовиділення не були порушені (табл.4.3).

Прогнозована гостра токсичність для щурів

| № | Внутрішньочеревний шлях введення | | Внутрішньовенний шлях введення | | Оральний шлях введення | | Підшкірний шлях введення | |
|------|----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|--------------------------|------------------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| | LD ₅₀ (мг/кг) | Класифікація токсичності речовини* | LD ₅₀ (мг/кг) | Класифікація токсичності речовини* | LD ₅₀ (мг/кг) | Класифікація токсичності речовини* | LD ₅₀ (мг/кг) | Класифікація токсичності речовини* |
| 3.17 | 1840,0 | Non Toxic | 329,4 | Class 5 | 2015,0 | Class 5 | 1734,0 | Class 5 |
| 3.18 | 1652,0 | Non Toxic | 290,6 | Class 5 | 2164,0 | Class 5 | 1620,0 | Class 5 |
| 3.19 | 1504,0 | Non Toxic | 272,3 | Class 5 | 1652,0 | Class 5 | 1530,0 | Class 5 |
| 3.22 | 1924,0 | Non Toxic | 352,2 | Class 5 | 2200,0 | Class 5 | 1848,0 | Class 5 |
| 3.23 | 1997,0 | Non Toxic | 342,5 | Class 5 | 2511,0 | Class 5 | 1440,0 | Class 5 |
| 3.24 | 1590,0 | Non Toxic | 245,9 | Class 4 | 2695,0 | Class 5 | 1429,0 | Class 5 |
| 3.25 | 1275,0 | Non Toxic | 322,5 | Class 5 | 2377,0 | Class 5 | 2922,0 | Non Toxic |
| 3.27 | 1517,0 | Non Toxic | 584,6 | Class 5 | 1413,0 | Class 4 | 1071,0 | Class 5 |
| 3.20 | 2103,0 | Non Toxic | 216,9 | Class 4 | 1773,0 | Class 4 | 2684,0 | Non Toxic |
| 3.28 | 986,7 | Class 5 | 202,0 | Class 4 | 2249,0 | Class 5 | 1534,0 | Class 5 |
| 3.29 | 1317,0 | Non Toxic | 236,5 | Class 4 | 1357,0 | Class 4 | 1477,0 | Class 5 |
| 3.30 | 1508,0 | Non Toxic | 267,3 | Class 4 | 1098,0 | Class 4 | 1801,0 | Class 5 |
| 3.42 | 791,9 | Class 5 | 98,31 | Class 4 | 1232,0 | Class 4 | 1314,0 | Class 5 |
| 3.43 | 686,7 | Class 5 | 101,0 | Class 4 | 849,9 | Class 4 | 309,5 | Class 4 |
| 3.48 | 1078,0 | Class 5 | 392,1 | Class 5 | 5659,0 | Non Toxic | 1932,0 | Class 5 |
| 3.49 | 1349,0 | Non Toxic | 304,1 | Class 5 | 1337,0 | Class 4 | 2168,0 | Class 5 |
| 3.50 | 312,6 | Class 4 | 106,2 | Class 4 | 1968,0 | Class 4 | 88,17 | Class 3 |
| 3.52 | 187,9 | Class 4 | 121,6 | Class 4 | 2058,0 | Class 5 | 63,480 | Class 3 |
| 3.54 | 606,8 | Class 5 | 124,6 | Class 4 | 3409,0 | Class 5 | 323,8 | Class 4 |
| 2.15 | 207,30 | Class 4 | 189,1 | Class 4 | 1819,0 | Class 4 | 1095,0 | Class 5 |
| 2.16 | 1123,0 | Class 5 | 492,7 | Class 5 | 4183,0 | Class 5 | 1803,0 | Class 5 |
| 2.17 | 169,0 | Class 4 | 175,6 | Class 4 | 1807,0 | Class 4 | 1033,0 | Class 5 |
| 2.18 | 1062,0 | Class 5 | 357,6 | Class 5 | 4192,0 | Class 5 | 2377,0 | Class 5 |
| 2.20 | 712,1 | Class 5 | 146,6 | Class 4 | 1677,0 | Class 4 | 936,2 | Class 4 |
| 2.14 | 950,7 | Class 5 | 196,1 | Class 4 | 1837,0 | Class 4 | 1109,0 | Class 5 |
| 2.19 | 911,9 | Class 5 | 170,2 | Class 4 | 904,9 | Class 4 | 755,7 | Class 4 |
| 2.21 | 1043,0 | Class 5 | 109,4 | Class 4 | 1181,0 | Class 4 | 594,1 | Class 4 |

* класифікація гострої токсичності для гризунів за проектом ОЕСР (організації економічного співробітництва та розвитку)

Зміни у поведінці тварин та їх загибель не спостерігались та не відрізнялись при введенні антрахінонових похідних з ПАР «Твін-80» [387,388]. Показники LD₅₀ та його інтервал розраховували за графічним методом Лічфілда-Уіллоксона. Результати представлені в табл.4.3.

Таблиця 4.3

Гостра токсичність синтезованих сполук

| № п/п | № сполуки в тексті | LD ₅₀ , мг/кг | Довірчий інтервал мг/кг | № п/п | № сполуки в тексті | LD ₅₀ , мг/кг | Довірчий інтервал мг/кг |
|-------|--------------------|--------------------------|-------------------------|-------|-------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 1 | 2.15 | 245 | 225-265 | 12 | 3.29 | 180 | 146-212 |
| 2 | 2.16 | 1340 | 1320-1380 | 13 | 3.30 | 1250 | 1227-1282 |
| 3 | 2.17 | 1250 | 1230-1290 | 14 | 3.22 | 1250 | 1220-289 |
| 4 | 2.18 | 1220 | 1296-1240 | 15 | 3.23 | 1240 | 1225-1263 |
| 5 | 2.14 | 1250 | 1228-1282 | 16 | 3.24 | 180 | 158-224 |
| 6 | 2.19 | 300 | 368-342 | 17 | 3.25 | 1250 | 1227-1288 |
| 7 | 2.21 | 1290 | 1284-1228 | 18 | 3.26 | 225 | 205-245 |
| 8 | 3.43 | 1360 | 1338-1392 | 19 | 3.27 | 1340 | 1331-1354 |
| 9 | 3.49 | 1345 | 1322-1378 | 20 | 3.28 | 285 | 270-295 |
| 10 | Алізарин | 1390 | 1466-1382 | 21 | 1-аміно-антрахінон 2.1 | 165 | |

За результатами показників гострої токсичності необхідно зазначити, що у всіх випадках введення в молекулу тiazолідинового фрагменту знижує токсичність сполук. Згідно з класифікацією Сидорова К.К. [383] за величиною LD₅₀ досліджувані речовини відносяться до сполук з низькою токсичністю, оскільки їх LD₅₀ знаходиться в межах 1345-1180 мг/кг.

Таким чином, синтезовані сполуки не є небезпечними для теплокровних тварин, що важливо для їх впровадження з практичної точки зору.

4.4. Протипухлинна активність

Всі синтезовані у роботі сполуки були запропоновані для проведення скринінгу на протипухлинну активність Американському Національному інституту раку (USNCI)* згідно з міжнародною науковою програмою розвитку терапії, однак, NCI відібрало лише 10 наших сполук на дослідження протипухлинної дії.

Протиракову активність вивчали згідно міжнародної наукової програми DTP NCI *in vitro* у концентрації 10⁻⁵ моль/л на 60 лініях ракових клітин у

відповідності з протоколом NCI [391-393]. Повні результати первинного скринінгу синтезованих сполук представлені в табл.4.4.

Таблиця 4.4.

Протипухлинна активність сполук у концентрації 10^{-5} М

| Сполука | Середня мітотична активність 60 ліній, % | Найбільш чутливі лінії клітин | Мітотична активність, % |
|-------------|--|--|---|
| 3.19 | 102.88 | HCT-116 (colon cancer) | 84.93 |
| 3.17 | 99.53 | HCT-116 (colon cancer) | 66.91 |
| 3.27 | 100.26 | CCRF-CEM (leukemia) A549/ATCC (NSCLC) | 80.22 84.50 |
| 3.24 | 97.42 | K-562 (leukemia) MCF-7 (breast cancer) | 78.54 72.04 |
| 3.18 | 98.54 | HCT-116 (colon cancer) MCF-7 (breast cancer) | 68.10 79.84 |
| 3.29 | 96.99 | CCF-CEM (leukemia) | 80.72 |
| 3.22 | 98.79 | HCT-116 (colon cancer) | 86.88 |
| 3.23 | 97.03 | CCF-CEM (leukemia) | 77.97 |
| 3.25 | 62.94 | HOP-62 (NSCLC) NCI-H226 (NSCLC) NCI-H460 (NSCLC) HCT-116 (colon cancer) HCT-15 (colon cancer) HT-29 (colon cancer) SW-620 (colon cancer) PC-3 (prostate cancer) DU-145 (prostate cancer) MCF7 (breast cancer) MDA-MB-468 (breast cancer) | 33.05 32.33 13.25 13.69 33.06 32.98 33.30 36.47 34.12 35.05 33.42 |
| 3.20 | 100.83 | HOP-92 (NSCLC) | 82.28 |

Усі протестовані речовини **3.17-3.20**, **3.22-3.24**, **3.27** не проявили значну протипухлинну активність, за виключенням 1-{N¹[3-(4-гідроксифеніл)-4-оксо-2-тіоксотиазолідин-5-іліден]гідразино}антрахінону **3.25**, який був активним на лінії клітинного раку легенів NCI-H460 (MA=13,25%) та раку товстої кишки HCT-116 (MA=13,69%) і помірково активним до раку товстої кишки HT-29 (MA=32,98%),

НСТ-15 (МА=33,06%), SW-620 (МА=33,30%) та раку легенів NCI-H226 (МА=32,33%).

Протипухлинна потенція антрахінонового похідного **3.25** залежить від комбінації антрахінонового і тiazолінонового фрагментів, що вже спостерігалось в попередніх дослідженнях [394,395].

4.5. Антимікробна активність

Подолання лікарської стійкості патогенних бактерій є одним із завдань застосування нових хіміотерапевтичних агентів [105].

Дослідження на антимікробну активність проводили за стандартною методикою на 8-ми тест-об'єктах: 3-ох штамів бактерій: *Xanthomonas malvacearum*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* та п'яти видів грибів: *Fusarium oxysporum*, *Aspergillus niger*, *Penicillium expansum*, *Helminthosporium sativum*, *Botrytis cinerea*, [124-126]. Як еталон використовували 9,10-антрахінон і ТМТД. Похибка результатів коливалась в межах $\pm 2\%$.

Фунгіцидну активність сполук визначали методом оцінки відсотка пригнічення росту колоній міцелію грибів *in vitro*. Для цього розливали картопляно-декстрозне агаризоване поживне середовище в чашки Петрі, в які попередньо внесли розчин досліджуваної речовини з розрахунку отримання в середовищі концентрації 0,003 %. Через 24 год. після випаровування розчинника проводили посів тест-культур грибів (навантаження 10^5 спор/мл). Засіяні чашки ставили на інкубацію в термостат при температурі 22-25°C.

Підрахунок проводили через 72 год шляхом визначення відсотка росту колоній грибів в порівнянні з контролем. Результати досліджень представлені в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Фунгіцидна активність синтезованих сполук

| № п/п | № сполуки | Пригнічення росту міцелію грибів, % до контролю | | | | |
|----------|--------------|---|------------------|-------------------|------------------|----------------|
| | | <i>F.oxysporum</i> | <i>H.sativum</i> | <i>P.expansum</i> | <i>B.cinerea</i> | <i>A.niger</i> |
| | | | | | | |

| | в тесті | | | | | |
|----|----------|-----|-----|-----|----|-----|
| 1 | 2.15 | 83 | 95 | 92 | 92 | 75 |
| 2 | 2.16 | 65 | 68 | 72 | 66 | 72 |
| 3 | 2.17 | 56 | 71 | 74 | 64 | 68 |
| 4 | 2.18 | 56 | 65 | 75 | 65 | 71 |
| 5 | 2.14 | 80 | 85 | 70 | 80 | 100 |
| 6 | 2.19 | 49 | 58 | 63 | 46 | 55 |
| 7 | 2.21 | 75 | 69 | 71 | 68 | 73 |
| 8 | 2.22 | 76 | 72 | 72 | 78 | 82 |
| 9 | 3.25 | 100 | 100 | 98 | 82 | 100 |
| 10 | 3.20 | 92 | 100 | 85 | 79 | 91 |
| 11 | 3.17 | 85 | 75 | 69 | 71 | 68 |
| 12 | 3.18 | 46 | 58 | 43 | 57 | 66 |
| 13 | 3.19 | 63 | 67 | 52 | 79 | 59 |
| 14 | 3.22 | 75 | 70 | 64 | 81 | 62 |
| 15 | 3.23 | 48 | 46 | 58 | 57 | 43 |
| 16 | 3.24 | 51 | 48 | 64 | 61 | 52 |
| 17 | 3.26 | 43 | 52 | 45 | 57 | 54 |
| 18 | 3.27 | 100 | 98 | 88 | 71 | 100 |
| 19 | 3.29 | 70 | 74 | 63 | 51 | 75 |
| 20 | 3.30 | 82 | 79 | 76 | 56 | 80 |
| 21 | 3.39 | 72 | 52 | 78 | 64 | 74 |
| 22 | 3.43 | 84 | 100 | 100 | 96 | 98 |
| 23 | 3.48 | 60 | 53 | 64 | 51 | 46 |
| 24 | 3.49 | 89 | 100 | 83 | 74 | 100 |
| 25 | 3.50 | 91 | 94 | .80 | 89 | 88 |
| 26 | 3.54 | 100 | 100 | 94 | 74 | 100 |
| 27 | 9,10-Ant | 75 | 85 | 90 | 90 | 95 |
| 28 | ТМТД | 90 | 90 | 100 | 95 | 100 |

Як свідчать результати табл. 4.5 деякі синтезовані антрахінони **2.14, 2.15, 3.50** за фунгіцидною активністю знаходяться на рівні еталону 9,10-антрахінону, а тіазолідинонові антрахінони **3.20, 3.25, 3.27** і антрахінони **3.43, 3.49, 3.54** навіть перевищують показники обох еталонів – ТМТД та 9,10-антрахінону.

З метою встановлення чутливості тестових культур бактерій до дії речовин використовували метод серійних розведень [396]. Як середовище використовували м'ясо-пептонний бульйон (МПБ). Мікробне навантаження становило $5 \cdot 10^6$ клітин в 1 мл середовища. Тривалість інкубації бактерій – 24 год при 37°C. Результати по

встановленню показників мінімальної бактерицидної концентрації синтезованих сполук представлені в табл. 4.6

З аналізу отриманих результатів, виникає певна залежність між будовою молекули і її антимікробною активністю, що в свою чергу дозволяє визначити напрямки цілеспрямованого синтезу більш активних фунгіцидів. В цілому, тiazолідинонові похідні антрахінону та бромамінової кислоти, а також деякі триазени проявляють більш високу фунгібактерицидну активність, ніж вихідні антрахінони. Необхідно відзначити високу бактерицидну активність сполук **2.17, 2.18, 3.25, 3.20, 3.29, 3.30, 3.49, 3.50, 3.54**. У більшості випадків високій фунгіцидній активності антрахінонів відповідає висока бактерицидна активність.

Бактерицидна активність синтезованих сполук

| № п/п | № сполуки в тесті | Мінімальна бактерицидна концентрація, мкг/мл | | |
|----------|----------------------|--|-------------------------|----------------------------------|
| | | <i>Xanthomonas malvacearum</i> | <i>Escherichia coli</i> | <i>Staphylococcus aureus</i> |
| 1 | 2.15 | 500 | 500 | 1000 |
| 2 | 2.16 | 500 | 1000 | 1000 |
| 3 | 2.17 | 250 | 250 | 500 |
| 4 | 2.18 | 250 | 500 | 500 |
| 5 | 2.14 | 250 | 500 | 500 |
| 6 | 2.19 | 500 | 1000 | 1000 |
| 7 | 2.21 | 500 | 500 | 1000 |
| 8 | 2.22 | 500 | 500 | 500 |
| 9 | 3.25 | 250 | 250 | 250 |
| 10 | 3.20 | 250 | 500 | 500 |
| 11 | 3.17 | 1000 | 1500 | 1500 |
| 12 | 3.18 | 1000 | 2000 | 1500 |
| 13 | 3.19 | 1500 | 3000 | 3500 |
| 14 | 3.22 | 500 | 1000 | 1000 |
| 15 | 3.23 | 1000 | 2000 | 2000 |
| 16 | 3.24 | 500 | 1000 | 500 |
| 17 | 3.26 | 1500 | 2500 | 2500 |
| 18 | 3.27 | 500 | 1000 | 1000 |
| 19 | 3.29 | 500 | 250 | 500 |
| 20 | 3.30 | 250 | 250 | 250 |
| 21 | 3.39 | 500 | 500 | 500 |
| 22 | 3.43 | 250 | 250 | 250 |
| 23 | 3.48 | 2000 | 2000 | 3000 |
| 24 | 3.49 | 250 | 250 | 250 |
| 25 | 3.50 | 250 | 500 | 500 |
| 26 | 3.54 | 250 | 250 | 250 |
| 27 | 9,10-Ant | 500 | 250 | 250 |

4.6. Протитуберкульозна активність

Деякі із синтезованих триазенів та похідних антрахінона були досліджені на протитуберкульозну активність. Туберкульозостатичну активність речовин проведено на мікобактеріях туберкульозу людського типу штаму H₃₇R_v методом абсолютної концентрації (100мкг/мл) на щільному середовищі Левенштейна-Єнсена.

Точну наважку досліджуваної речовини розчиняють у DMSO досягаючи необхідної концентрації 100 мкг/мл для сполук **2.15-2.18, 2.20, 3.23, 3.28, 3.30**.

До кожної пробірки з живильним середовищем та досліджуваною речовиною додають 0,2 мл суспензії культури мікобактерій туберкульозу людського типу H₃₇R_v.

Пробірки з приготовленими середовищами, що містять досліджувані речовини, і контрольні пробірки поміщають у термостат при 37°C. Через 21 день після проведення посівів реєструються отримані результати, які оцінюють згідно даних таблиці 4.7.

Таблиця 4.7

Параметри оцінювання результатів протитуберкульозної активності сполук

| Кількість вирослих колоній | Оцінка результатів |
|--|-------------------------------------|
| немає росту | негативний - |
| 1-19 колоній | позитивний (вказати число колоній)+ |
| 20-100 колоній | 1+ |
| 100-200 колоній | 2+ |
| 200-500 колоній (майже суцільний ріст) | 3+ |
| Більше 500 колоній (суцільний ріст) | 4+ |

Відсутність росту колоній мікобактерій туберкульозу свідчить про наявність протитуберкульозної активності досліджуваної речовини в концентрації 100 мкг/мл.

Результати досліджень протитуберкульозної активності синтезованих сполук **2.15-2.18, 2.20, 3.23, 3.28, 3.30** щодо мікобактерій туберкульозу штаму H₃₇R_v подано в таблиці 4.8 та в акті дослідження протитуберкульозної активності (див. додаток Г).

Дія сполук на мікобактерії туберкульозу штаму H₃₇R_v

| № п/п | № сполуки в тесті | Активність щодо мікобактерій туберкульозу | № п/п | № сполуки в тесті | Активність щодо мікобактерій туберкульозу |
|-------|--|---|-------|--|---|
| 1 | 2.15 | - | 6 | 2.20 | - |
| 2 | 2.16 | - | 7 | 3.23 | - |
| 3 | 2.17 | - | 8 | 3.28 | - |
| 4 | 2.18 | - | 9 | Контроль: середовище; МБТ H₃₇R_v, + DMSO | - |
| 5 | Контроль: середовище; МБТ H₃₇R_v | 2+ | | | |

Як видно з таблиці 4.8, в контрольних пробірках, що містять середовище з DMSO, росту мікобактерій туберкульозу не відзначено, що свідчить про наявність протитуберкульозної дії самого DMSO.

Отримані результати зумовили необхідність повторного дослідження, в якому точні наважки сполук спочатку розтирали у ступці з мінімальною кількістю DMSO, потім розводили стерильним фізіологічним розчином до отримання необхідної концентрації.

Контролем були пробірки із середовищем без досліджуваних сполук. Результати повторного дослідження активності речовин щодо мікобактерій туберкульозу штаму H₃₇R_v наведено в таблиці 4.9.

Дія сполук на мікобактерії туберкульозу штаму H₃₇R_v

| № п/п | № сполуки в тесті | Активність щодо мікобактерій туберкульозу | № п/п | № сполуки в тесті | Активність щодо мікобактерій туберкульозу |
|-------|-------------------|---|-------|--|---|
| 1 | 2.15 | 1+ | 6 | 3.23 | - |
| 2 | 2.16 | - | 7 | 3.28 | - |
| 3 | 2.17 | 1+ | 8 | 3.30 | 1+ |
| 4 | 2.18 | - | 9 | Контроль: середовище; МБТ H₃₇R_v | 2+ |
| 5 | 2.20 | 1+ | | | |

Отримані результати свідчать про те, що триазени **2.16**, **2.18** та гідразаноантрахінони **3.23**, **3.28** з гетероциклічним фрагментом виявляють протитуберкульозну дію в концентрації 100 мкг/мл.

4.7. Короткі висновки

4.7.1. За результатами віртуального скринінгу за програмою PASS найбільш привабливими напрямками експериментальних біологічних досліджень є скринінг синтезованих сполук на протипухлинну, антимікробну, протитуберкульозну, антиоксидантну, антидіабетичну, антивірусну активності.

4.7.2. Молекулярним докінгом спрогнозована достатня спорідненість антрахінонових структур з фрагментами ДНК d(CGTCACG) протеїну BcL-XI і що свідчить на користь апоптозного механізму протипухлинної активності.

4.7.3. Триазенантрахінони, за результатами віртуального і експериментального скринінгу, можна віднести до сполук з низькою токсичністю; в цей же час антрахінони з тiazолідиноновим фрагментом майже не токсичні взагалі.

4.7.4. Виявлена Національним інститутом раку (США) висока протипухлинна активність 1-{N'-[3-(4-гідроксифеніл)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден]гідразино}антрахінона **3.25** проти лінії клітинного раку легенів NCI-H460 та раку товстої кишки HCT-116.

4.7.4. Достатньо високу фунгіцидну і бактерицидну активність, що перевищує показники еталонів, показали 1-{N'-[3-(4-гідроксифеніл)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-

5-іліден]гідразино}антрахінона **3.25**, 1-{N'-[2-(2-аміно-4-метилтіазол-5-іл)-2-оксоетилідене]гідразино}антрахінон **3.30**, етил{4-бромо-9,10-діоксо-1-[3-(4-сульфоілфеніл)триаз-1-ен-1-іл]-9,10-дигідроантрацен-2}-карбоксилат **3.49** і 4-бромо-1-фосфоніл-9,10-дигідроантрацен-2-карбонова кислота **3.54**.

4.7.5. Протитуберкульозну дію щодо мікобактерій штаму H₃₇R_v в концентрації 100 мкг/мл проявляють триазени 4-[4-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)триаз-2-ен-1-іл]бензенсульфонова кислота **2.16**, 4-[4-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)триаз-2-ен-1-іл]бензойна кислота **2.18** та антрахінони 1-[N'-(4-оксо-тіоксотіазолідин-5-іліден)гідразино]антрахінон **3.23**, з гетероциклічними фрагментами 1-[N'-(4-аміно-2-оксо-2H-тіазол-5-іліден)гідразино]антрахінон **3.28**.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні запропоновано нові препаративно прості та зручні методи синтезу триазенів, гідразонів та фосфонових кислот 9,10-антрацендіону і його похідних та визначена біологічна активність синтезованих сполук.

1. Розроблено ефективний препаративно зручний новий метод синтезу триазенів ряду 9,10-антрацендіону діазотуванням аміноантрахінону з наступним N-

азосполученням з аліфатичними та ароматичними амінами, що підтверджено патентом України.

2. Запропоновано новий спосіб діазотування, яке проводять зворотнім додаванням гарячого розчину аміноантрахінону і натрію нітриту в суміші апротонного полярного розчинника і безводного спирту в співвідношенні 10:0,5-2 до розчину хлоридної та ацетатної кислот у співвідношенні 2:0,5-1 за температури 35-50°C, з наступною реакцією N-азосполучення аліфатичних та ароматичних амінів у присутності гідроксидів лужних металів за температури 40-60°C.

3. Розроблено новий метод отримання антрахінонгідразонів шляхом взаємодії антрахінонтриазенів зі сполуками, що містять активну метиленову групу, а самі триазени можна використовувати як еквівалент солей діазонію в цих реакціях, завдяки їх стабільності та достатньо високим виходам.

4. Амінокислоти не реагують з антрахінондіазонієвими солями з утворенням триазенових похідних. Використання в цій реакції естерів амінокислот призводить до утворення бажаних антрахінонтриазенів.

5. Одержано і досліджено перебіг синтезу антрахінонілфосфонових кислот та їх амонійних солей – зручних проміжних продуктів для наступних синтезів біологічно-активних сполук.

6. За результатами віртуального скринінгу за програмою PASS найбільш привабливими напрямками експериментальних біологічних досліджень є скринінг синтезованих сполук на протипухлинну, антимікробну, протитуберкульозну, антиоксидантну, антидіабетичну, антивірусну активності.

7. Молекулярним докінгом спрогнозована достатня спорідненість антрахінонових структур з фрагментами ДНК d(CGTCAG) протеїну BcL-XI і що свідчить на користь апоптозного механізму протипухлинної активності.

8. Триазенантрахінони, за результатами віртуального і експериментального скринінгу, можна віднести до сполук з низькою токсичністю; в цей же час антрахінони з тiazолідиноновим фрагментом майже не токсичні взагалі.

9. Виявлена Національним інститутом раку (США) висока протипухлинна активність 1-{N'-[3-(4-гідроксифеніл)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден] гідразино} антрахінона **3.25** проти лінії клітинного раку легенів NCI-H460 та раку товстої кишки HCT-116.

10. Достатньо високу фунгіцидну і бактерицидну активність, що перевищує показники еталонів, показали 1-{N'-[3-(4-гідроксифеніл)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден]гідразино}антрахінона **3.25**, 1-{N'-[2-(2-аміно-4-метилтіазол-5-іл)-2-оксоетилідене]гідразино}антрахінон **3.30**, етил{4-бромо-9,10-діоксо-1-[3-(4-сульфоілфеніл)триаз-1-ен-1-іл]-9,10-дигідроантрацен-2}-карбоксилат **3.49** і 4-бромо-1-фосфоніл-9,10-дигідроантрацен-2-карбонова кислота **3.54**.

11. Протитуберкульозну дію щодо мікобактерій штаму H₃₇R_v в концентрації 100 мкг/мл проявляють триазени 4-[4-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)триаз-2-ен-1-іл]бензенсульфонова кислота **2.16**, 4-[4-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)триаз-2-ен-1-іл]бензойна кислота **2.18** та антрахінони 1-[N'-(4-оксо-тіоксотіазолідин-5-іліден)гідразино]антрахінон **3.23**, з гетероциклічними фрагментами 1-[N'-(4-аміно-2-оксо-2H-тіазол-5-іліден) гідразоно]антрахінон **3.28**.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Griess P. Ueber das Aethylenplatinchlorür LVII / P. Griess, C. A. Martius // Lieb. Ann. – 1862. – Vol. 86, Iss. 1 – P. 427 – 429.
2. Griess P. Ueber das Amidodiphenylimid, eine neue organische Base / P. Griess, C. A. Martius//Journal für praktische chemie. – 1866.–Vol. 97, Iss. 1–P. 257–264.
3. Kekule A. Lehrbuch der organischen Chemie. – Erlangen: F. Enke. – 1866.
4. Починок В.Я. Триазены / Из – во Киевского ун-та. – 1968. – С. 227.

5. Корнеев К.А. Исследование химизма реакции хлорирования N, N – дихлорбензолсульфонамидом в дихлорэтане // Докл. АН СССР. – 1955. – Т. 100. – №6. – С. 109 – 1093.
6. Bretseheider H. Überneue aromatische Cyantriazene / H. Bretseheider, H. Rager // Monatsh. Chem. – 1950. – Bd.81. – №7. – P. 981 – 987.
7. Balli H. Azidiniumsalze II. Struktur u Reaktivität quassiaromatischer Azidocyclimonium-fluoroborate / H. Balli // Lieb. Ann. Chem. – 1961. – Bd.647. – №5. – P. 11 – 18.
8. Bretseheider H. Darstellung aromatischer Azidoverbindungen nach der Dutt-Wormallschen Reaction / H. Bretseheider, H. Rager // Monatsh. Chem. – 1950. – Bd.81. – №7. – P. 970 – 980.
9. Gross M. L. The triazene Moiety as a Protecting group for Aromatic Amines / M. L. Gross, D. H. Blank, W. M. Welch // J. Org. Chem. – 1993. – Vol. 58. – P. 2104 – 2110.
10. Baines K. M. 5 – (Arylamino) – 1, 2, 3 – triazoles and 5 – Amino – 1 – aryl – 1,2,3 – triazoles from 3 – (Cyanomethyl) triazenes / K. M. Baines, T. M. Rourke, K. Vaughan // J. Org. Chem. – 1981. – Vol. 46. – P. 856 – 859.
11. Jollimore J.V. 1–Aryl –3–(carbomoylmethyl)triazenes: Synthesis, Spectroscopic Analysis and Cyclization to new 1,2,3 – Benzotriazenes / J. V. Jollimore, K. Vaughan, D. L. Hoper // J. Org. Chem. – 1996.–Vol. 61.–P. 210–214.
12. Miller S.A. Cyanamide / Miller S.A., Banu B // J. Appl. Chem. – 1956. –Vol. 6. – P. 89 – 93.
13. Пушкарева З. В. Свойства и строение некоторых ароматических диазоаминопроизводных гуанидина / З. В. Пушкарева, В. И. Шишкина, Л. В. Варюхина // Докл. АН СССР. – 1953. – т. ХСII. – №1. – С. 83 – 92.
14. Balli H. Azidiniumsalze I. Synthese quassiaromatischer Azidocyclimonium –fluoroborate / H. Balli, F. Kersting // Leib. Ann. Chem. – 1961. – Bd.647. – P. 1 – 10.
15. Wacker L. Ueber den Austausch der Diazogruppe durch die Amidogruppe / L. Wacker // Chem. Ber. – 1902. – Bd.35. – Iss. 4. – P. 3920 – 3928.

16. Wacker L. Ueber den Austausch der Diazogruppe durch die Amidogruppe / L. Wacker // Chem. Ber. – 1902. – Bd.35. – Iss. 3. – P. 2593 – 2602.
17. Shol R. Constitution des Dibrom – 1.5 – diamido – anthrachinons / R. Shol, Kringer // Chem. Ber. – 1904. – Bd.37. – Iss. 4. – P. 4681 – 4686.
18. Gatterman L. Über Azido – sowie stereoisomere Azo – und Hydrazoderivate des Anthrachinons / L. Gatterman, R. Eber // Chem. Ber. – 1916. – Bd.49. – Iss. 2. – P. 2111 – 2120.
19. Gatterman L. Über Azide, Anthranile und Azoderivate des Anthrachinons / L. Gatterman, H. Rolfest // Leib. Ann. Chem. – 1921. – Bd.425. – Iss.1– 2. – P. 135 – 161.
20. Lynas – Gray J.I. The action of bases on 1 – diazoanthraquinone – 2 – sulphonate and its derivatives / J. I. Lynas – Gray, J. L. Simonsen // J. Chem. Soc. – 1939. – P. 419.
21. Завельский Д. З. Производные арилметилтриазенсульфокислот / Д. З. Завельский, Л. А. Лишнева // Журн. Общ. Хим. Сбор. Ст. – 1953. – Т. 23. – №3. – С. 434 – 446.
22. Завельский Д. З. Взаимодействие диазосоединений с сульфаминовой кислотой и ее производными. VII. О реакциях диазосоединений с незамещенной сульфаминовой кислотой / Д. З. Завельский, Л. А. Лишнева // Журн. общ. химии. – 1958. – Т. 28. – № 3. – С. 745 – 755.
23. Кизбер А. И. Синтез и реакции аминокарбоновых кислот антрахинона / А. И. Кизбер // Журн. общ. химии. – 1954. – Т. 24. – № 12. – С. 2191.
24. Кизбер А. И. Орто – и пара – аминокарбоновые производные антрахинона / А. И. Кизбер, В. А. Пучков // Журн. общ. химии. – 1957. – Т. 27. – С. 2208.
25. Пучков В.А. Получение карбоновых кислот из триазенов антрахинона / В. А. Пучков // Журн. общ. химии. – 1957. – Т. 27. – № 9. – С. 3058.
26. Пучков В.А. Термическое разложение триазенов антрахинона / В. А. Пучков // Журн. общ. химии. – 1957. – Т. 27. – № 10. – С. 3428.

27. Горелик М. В. Химия антрахинонов и их производные / М. В. Горелик // М.: Химия. – 1983. – С. 294.
28. Файн В. Я. 9, 10 –Антрахиноны и их применение / В. Я. Файн // Москва: Рос. акад. наук. Центр фотохимии. – 1999. – С. 92.
29. Ворожцов Н. Н. Основы синтеза промежуточных продуктов и красителей / Н. Н. Ворожцов // М.: Гостеххимиздат. – 1955. – С. 840.
30. Gouda M. A. Chemistry of 2 – aminoanthraquinones / M. A. Gouda, M. A. Berghot, A. Shoeib, K. M. Elattar, A. M. Khalil // Turk J. Chem. – 2010. – № 34. – P. 651 – 709.
31. Эфрос Л. С. Химия и технология промежуточных продуктов / Л. С. Эфрос, М. В. Горелик // Л.: Химия. – 1979. – С. 544.
32. Fry D. W. Biochemical pharmacology of anthracenediones and anthrapyrazoles / D. W. Fry // Pharmac. Ther. – 1991. – Vol. 52. – P. 109 – 125.
33. Al – Bader A. A. G₂ phase – specific proteins of HeLa cells / A. A. Al – Bader, A. Orengo, P. N. Rao // Proc. Natn. Acad. Sci. U.S.A. – 1978. – Vol. 75. – P. 6064 – 6068.
34. Alberts D. S. Pharmacology of mitoxantrone: mode of action of pharmacokinetics / D. S. Alberts, Y. M. Peng, G. T. Bowden, W. S. Dalton, C. Mackel // Invest. New Drugs. – 1985. – Vol. 3. – P. 101 – 107.
35. Antonello C. New anthracenediones with potential anticancer activity: synthesis and characterization of bis – diethylaminopropionamido derivatives / C. Antonello, E. Uriarte, M. Palumbo // Archs Pharmac. – 1988. – Vol. 321. – P. 513 – 515.
36. Antonello C. Diethylaminopropionamido – hydroxy – anthraquinones as potential anticancer agents: synthesis and characterization / C. Antonello, E. Uriarte, M. Palumbo // Archs Pharmac. – 1989. – Vol. 322. – P. 541 – 544.
37. Archer S. Ring – hydroxylated analogues of lucanthone as antitumor agents / S. Archer, K. J. Miller, R. Rej, C. Periaa, L. Fricker // J. Med. Chem. – 1982. – Vol. 25. – P. 220 – 227.
38. Arends M. J. Apoptosis: The role of the endonuclease / M. J. Arends, R. G. Morris, A. H. Wyllie // Am. J. Path. – 1990. – Vol. 136. – P. 593 – 608.

39. Atwell G. J. Potential antitumor agents. 57. 2 – Phenylquinoline – 8 – carboxamides as ‘minimal’ DNA – intercalating antitumor agents with in vivo solid tumor activity / G. J. Atwell, B. C. Baguley, W. A. Denny // *J. Med. Chem.* – 1989. – Vol. 32. – P. 396 – 401.
40. Au W. W. Comparative structure – genotoxicity study of three aminoanthraquinone drugs and doxorubicin / W. W. Au, M. A. Butler, T. S. Matney, T. L. Loo // *Cancer Res.* – 1981. – Vol. 41. – P. 376 – 379.
41. Baguley B. C. Comparison of the in vivo and in vitro antileukemia activity of monosubstituted derivative of 4' – (9 – acridinylamino) – methanesulfon – m – anisidide / B. C. Baguley, B. F. Cain // *Molec. Pharmac.* – 1982. – Vol. 22. – P. 486 – 492.
42. Baguley B. C. Potential antitumor agents. 35. Quantitative relationships between antitumor (L1210) potency and DNA binding for 4' – (9 – acridinylamino) – methanesulfon – m – anisidide analogues / B. C. Baguley, W. A. Denny, G. J. Atwell, B. F. Cain // *J. Med. Chem.* – 1981. – Vol. 24. – P. 520 – 525.
43. Bakic M. The production of topoisomerase II – mediated DNA cleavage in human leukemia cells predicts their susceptibility to 4' – (9 – acridinylamino) methanesulfon – m – anisidide (m – AMSA) / M. Bakic, M. Beran, B. S. Anderson, L. Silberman, E. Estey, L. A. Zwelling // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1986. – Vol. 134. – P. 638 – 645.
44. Bartkowiak J. Selective displacement of nuclear proteins by antitumor drugs having affinity for nucleic acids / J. Bartkowiak, J. Kapuscinski, M. R. Melamed, Z. Darzynkiewicz // *Proc. Natn. Acad. Sci. U.S.A.* – 1989. – Vol. 86. – P. 5151 – 5154.
45. Bell A. Thermodynamic studies on the interactions of di – substituted anthraquinones with DNA / A. Bell, J. R. Brown, S. Neidle // *Biochem. Pharmac.* – 1989. – Vol. 38. – P. 216 – 217.
46. Bowden G. T. Comparative molecular pharmacology in leukemic L1210 cells of the anthracene anticancer drugs mitoxantrone and bisantrene / G. T. Bowden, R. Roberts, D. S. Alberts, Y. M. Peng, D. Garcia // *Cancer Res.* – 1985. – Vol. 45. – P. 4915 – 4920.
47. Bowen I. D. Programmed Cell Death in Tumours and Tissues / I. D. Bowen, S. M. Bowen // Chapman and Hall. London – 1990. – P. 452.

48. Bradley M. O. X – ray induced DNA double strand break production and repair in mammalian cells as measured by neutral filter elution / M. O. Bradley, K. W. Kohn // *Nucleic Acids Res.* – 1979. – Vol. 7. – P. 793 – 804.
49. Brown J. R. Computer modelling of anthracycline – and anthraquinone – DNA interactions / J. R. Brown, S. Neidle // *Anthracycline and Anthracenedione – based Anticancer Agents.* – 1988. – P. 335 – 369.
50. Chegini N. Influence of mitoxantrone on nucleolar function in MDA-MB-231 human breast tumor cell line / N. Chegini, A. R. Safa // *Cancer Lett.* – 1987. – Vol. 37. – P. 327 – 336.
51. Chegini N. Acute effects of mitoxantrone on the template activity of isolated nuclei from the T-47D human breast tumor cell line / N. Chegini, A. R. Safa, M. T. Tseng // *Cancer Lett.* – 1984. – Vol. 21. – P. 329 – 336.
52. Chen G. L. Nonintercalative antitumor drugs interfere with the breakage-reunion reaction of mammalian DNA topoisomerase II / G. L. Chen, L. Yang, T. C. Rowe, B. D. Halligan, K. M. Tewey, L. F. Li // *J. Biol. Chem.* – 1984. – Vol. 259. – P. 13560 – 13566.
53. Chen K. X. A theoretical investigation on the sequence selective binding of mitoxantron to double-stranded tetranucleotides / K. X. Chen, N. Gresh, B. Pullman // *Nucleic Acids Res.* – 1986. – Vol. 14. – P. 3799 – 3812.
54. Chen K. X. A theoretical study of the intercalative binding of the anti – tumour drug anthrapyrazole to double-stranded oligonucleotides / K. X. Chen, N. Gresh, B. Pullman // *Anti – Cancer Drug Des.* – 1987. – Vol. 2. – P. 79 – 84.
55. Collier D. A. Synthesis, molecular modeling, DNA binding, and antitumor properties of some substituted aminoanthraquinones / D. A. Collier, S. Neidle // *J. Med. Chem.* – 1988. – Vol. 31. – P. 847 – 857.
56. Cory M. Design, synthesis and DNA binding properties of bifunctional intercalators. Comparison of polymethylene and diphenylether chains connecting phenanthridines / M. Cory, D. D. McKee, J. Kagan, D. W. Henry, J. A. Miller // *J. Am. Chem. Soc.* – 1985. – Vol. 107. – P. 2528 – 2536.

57. Cotter T. G. Cell death via apoptosis and its relationship to growth, development and differentiation of both tumour and normal cells / T. G. Cotter, S. V. Lennon, J. G. Glynn, S. J. Martin // *Anticancer Res.* – 1990. – Vol. 10. – P. 1153 – 1160.
58. Crespi M. D. Mitoxantrone affects topoisomerase activities in human breast cancer cells / M. D. Crespi, S. E. Ivanier, J. Genovese, A. Baldi // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1986. – Vol. 136. – P. 521 – 528.
59. Cullinan E. B. Topoisomerase II – mediated DNA damage of episomes in tumor-bearing mice / E. B. Cullinan, L. S. Gawron, Y. M. Rustum, T. A. Beerman // *Cancer Res.* – 1990. – Vol. 50. – P. 6154 – 6157.
60. Danks M. K. Altered catalytic activity of and DNA cleavage by DNA topoisomerase II from human leukemic cells selected for resistance to VM-26 / M. K. Danks, C. A. Schmidt, M. C. Cirtain, D. P. Suttle, W. T. Beck // *Biochemistry.* – 1988. – Vol. 27. – P. 8861 – 8869.
61. D'Arpa P. Topoisomerase – targeting antitumor drugs / P. D'Arpa, L. F. Liu // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1989. – Vol. 989. – P. 163 – 177.
62. D'Arpa P. Involvement of nucleic acid synthesis in cell killing mechanisms of topoisomerase poisons / P. D'Arpa, C. Beardmore, L. F. Liu // *Cancer Res.* – 1990. – Vol. 50. – P. 6919 – 6924.
63. Darzynkiewicz Z. Condensation of DNA in situ in metaphase chromosomes induced by intercalating ligands and its relationship to chromosome banding / Z. Darzynkiewicz, J. Kapuscinski // *Cytometry.* – 1988. – Vol. 9. – P. 7 – 18.
64. Davies S. M. Nuclear topoisomerase II levels correlate with the sensitivity of mammalian cells to intercalating agents and epipodophyllotoxins / S. M. Davies, C. N. Robson, S. L. Davies, I. D. Hickson // *J. Biol. Chem.* – 1988. – Vol. 263. – P. 17724 – 17729.
65. Davies S. M. Isolation and partial characterization of a mammalian cell mutant hypersensitive to topoisomerase II inhibitors and X-rays / S. M. Davies, S. L. Davies, A. G. Hall, I. D. Hickson // *Mutat. Res.* – 1990. – Vol. 235. – P. 111 – 118.

66. De Jong S. Reduced DNA topoisomerase II activity and drug – induced DNA cleavage activity in an Adriamycin – resistant human small cell lung carcinoma cell line / S. De Jong, J. G. Zulstra, E. G. E. de Vries, N. H. Mulder // *Cancer Res.* – 1990. – Vol. 50. – P. 304 – 309.
67. Denny W. A. Kinetics of the binding of mitoxantrone, ametantrone and analogues to DNA: relationship with binding mode and anti – tumour activity / W. A. Denny, L. P. G. Wakelin // *Anti – Cancer Drug Des.* – 1990. – Vol. 5. – P. 189 – 200.
68. Denny W. A. Potential antitumor agents. 44. Synthesis and antitumor activity of new classes of diacridines: importance of linker chain rigidity for DNA binding kinetics and biological activity / W. A. Denny, G. J. Atwell, B. C. Baguley, L. P. G. Wakelin // *J. Med. Chem.* – 1985. – Vol. 28. – P. 1568 – 1574.
69. Denny W. A. Steric constraints for DNA binding and biological activity in the amsacrine series / W. A. Denny, S. J. Twigden, B. C. Baguley // *Anti – Cancer Drug Des.* – 1986. – Vol. 1. – P. 125 – 132.
70. DiNardo S. DNA topoisomerase II mutation of *Saccharomyces cerevisiae*: topoisomerase is required for separation of daughter molecules at the termination of DNA replication / S. DiNardo, K. Voekel, R. Sternglanz // *Proc. Natn. Acad. Sci. U.S.A.* – 1984. – Vol. 84. – P. 950 – 954.
71. Doroshow J. H. Comparative cardiac oxygen radical metabolism by anthracycline antibiotics, mitoxantrone, bisantrene, 4' – (9-acridinylamino) – methanesulfon – m – anisidide, and neocarzinostatin / J. H. Doroshow, K. J. A. Davies // *Biochem. Pharmac.* – 1983. – Vol. 32. – P. 2935 – 2939.
72. Double J. C. The interaction of aminoalkylaminoanthraquinones with deoxyribonucleic acid / J. C. Double, J. R. Brown // *J. Pharm. Pharmac.* – 1975. – Vol. 27. – P. 502 – 507.
73. Double J. C. Evaluation of the binding of some substituted anthraquinones and naphtha – acenequinones to DNA / / J. C. Double, J. R. Brown // *J. Pharm. Pharmac.* – 1976. – Vol. 28. – P. 166 – 169.

74. Draetta G. Cell cycle control in eukaryotes – molecular mechanisms of cdc2 activation / G. Draetta // Trends. Biochem. Sci. – 1990. – Vol. 15. – P. 378 – 383.
75. Drewinko B. Comparative cytotoxicity of bisantrene, mitoxantrone, ametantrone, dihydroxyanthracenedione, dihydroxyanthracenedione diacetate, and doxorubicin on human cells in vitro / B. Drewinko, L. – Y. Yang, B. Barlogie, J. M. Trujillo // Cancer Res. – 1983. – Vol. 43. – P. 2648 – 2653.
76. Durr F. E. Biochemical pharmacology and tumor biology of mitoxantrone and ametantrone / F. E. Durr // Anthracycline and Anthracenedione-based Anticancer Agents. – 1988. – P. 163 – 200.
77. Durr F. E. Molecular and biochemical pharmacology of mitoxantrone / F. E. Durr, R. E. Wallage, R. V. Cirarella // Cancer Treat. Rev. – 1983. – Vol. 10. – P. 3 – 11.
78. Eastman A. Activation of programmed cell death by anticancer agents: Cisplatin as a model system / A. Eastman // Cancer Cell. – 1990. – Vol. 2. – P. 275 – 280.
79. Esnault C. Effects of new antitumor bifunctional intercalators derived from 7H – pyrido – carbazole on sensitive and resistant L1210 cells / C. Esnault, B. P. Roques, A. Jacquemin – Sablon, J. – B. Le Pecq // Cancer Res. – 1984. – Vol. 44. – P. 4355 – 4360.
80. Estey E. Cell cycle stage dependent variations in drug – induced topoisomerase II mediated DNA cleavage and cytotoxicity / E. Estey, R. C. Adlakha, W. N. Hittelman, L. A. Zwelling // Biochemistry. – 1987. – Vol. 26. – P. 4338 – 4344.
81. Evenson D. P. Effects of 9,10 – anthracenedione, 1,4 – bis((2 – ((2 – hydroxyethyl) – amino) – ethyl)amino) – ,diacetate on cell morphology and nucleic acids of Friend leukemia cells / D. P. Evenson, F. Traganos, Z. Darzynkiewicz, L. Stalano – Colco, M. R. Melamed // J. Natn. Cancer Inst. – 1980. – Vol. 64. – P. 857 – 866.
82. Feigon J. Interactions of antitumor drugs with natural DNA: H NMR study of binding mode and kinetics / J. Feigon, W. A. Denny, W. Leupin, D. R. Kearns // J. Med. Chem. – 1984. – Vol. 27. – P. 450 – 465.
83. Filipinski J. Ellipticine – induced protein – associated DNA breaks in isolated L1210 nuclei / J. Filipinski, K. W. Kohn // Biochim. Biophys. Acta. – 1982. – Vol. 698. – P. 280 – 286.

84. Fisher G. R. Redox cycling in MCF – 7 human breast cancer cells by antitumor agents based on mitoxantrone / G. R. Fisher, J. R. Brown, L. H. Patterson // Free Rad. Res. Commun. – 1989. – Vol. 7. – P. 221 – 226.

85. Fisher G. R. Involvement of hydroxy radical formation and DNA strand breakage in the cytotoxicity of anthraquinone antitumour agents / G. R. Fisher, J. R. Brown, L. H. Patterson // Free Rad. Comms. – 1990. – Vol. 11. – P. 117 – 125.

86. Fountzilias G. Comparison of mitoxantrone and ametantrone in human acute myelocytic leukemia cells in culture and in bone marrow granulocyte – macrophage progenitor cells / G. Fountzilias, T. Ohnuma, K. Rammos, B. Mindich // Cancer Drug Devi. – 1986. – Vol. 3. – P. 93 – 100.

87. Fox M. E. Long – term inhibition of DNA synthesis and persistence of trapped topoisomerase II complexes in determining the toxicity of the antitumor DNA intercalators mAMSA and mitoxantrone / M. E. Fox, P. J. Smith // Cancer Res. – 1990. – Vol. 50. – P. 5813 – 5818.

88. Fox K. R. DNA sequence preferences for the anti – cancer drug mitoxantrone and related anthraquinones revealed by DNase I footprinting / K. R. Fox, M. J. Waring, J. R. Brown, S. Neidle // FEBS. – 1986. – Vol. 202. – P. 289 – 294.

89. Foye W. O. DNA – binding specificity and RNA polymerase inhibitory activity of Bis(aminoalkyl)anthraquinones and Bis(methyl – thio)vinyloquinolinium iodides / W. O. Foye, O. Vajragupta, S. K. Sengupta // J. Pharm. Sci. – 1982. – Vol. 71. – P. 253 – 257.

90. Frank S. K. Preclinical pharmacology of the anthrapyrazole analog oxantrazole (NSC – 34174, piroxantrone) / S. K. Frank, D. A. Mathiesen, M. Szurszewski, M. J. Kuffel, M. M. Ames // Cancer Chemother. Pharmac. – 1989. – Vol. 23. – P. 213 – 218.

91. Fry D. W. In vitro DNA strand scission and inhibition of nucleic acid synthesis in L1210 leukemia cells by a new class of DNA complexes, the anthra[1,9-cd]pyrazol – 6(2H) – ones (anthrapyrazoles) / D. W. Fry, T. J. Boritzki, J. A. Besserer, R. C. Jackson // Biochem. Pharmac. – 1985. – Vol. 34. – P. 3499 – 3508.

92. Gandecha B. M. Dissociation kinetics of DNA anthracycline and DNA – anthraquinone complexes determined by stopped – flow spectrophotometry / B. M.

- Gandecha, J. R. Brown, M. R. Crampton // *Biochem. Pharmac.* – 1985. – Vol. 34. – P. 733 – 736.
93. Glisson B. Cross – resistance to intercalating agents in an epipodophyllotoxin – resistant Chinese hamster ovary cell line: evidence for a common intracellular target / B. Glisson, R. Gupta, P. Hodges, W. Ross // *Cancer Res.* – 1986a. – Vol. 46. – P. 1939 – 1942.
94. Glisson B. Characterization of acquired epipodophyllotoxin resistance in a Chinese hamster ovary cell line: loss of drug – stimulated DNA cleavage activity / B. Glisson, R. Gupta, S. Smallwood – Kentro, W. Ross // *Cancer Res.* – 1986b. – Vol. 46. – P. 1934 – 1938.
95. Gupta R. S. Genetic, biochemical, and crossresistance studies with mutants of Chinese hamster ovary cells resistant to the anticancer drugs, VM – 26 and VP – 16 – 213 / R. S. Gupta // *Cancer Res.* – 1983. – Vol. 43. – P. 1568 – 1574.
96. Hartley J. A. Photosensitization by antitumor agents, 4. Anthrapyrazole – photosensitized formation of single strand – breaks in DNA / J. A. Hartley, K. Reszka, J. W. Lown // *Free. Rad. Biol. Med.* – 1988a. – Vol. 4. – P. 337 – 343.
97. Hartley J. A. Photosensitization by antitumor agents – 7. correlation between anthracenedione – photosensitized DNA damage, NADH oxidation and oxygen consumption following visible light illumination / J. A. Hartley, K. Reszka, J. W. Lown // *Photochem. Photobiol.* – 1988b. – Vol. 48. – P. 19 – 25.
98. Hartley J. A. Characteristics of the interaction of anthrapyrazole anticancer agents with deoxyribonucleic acids: structural requirements for DNA binding, intercalation, and photosensitization / J. A. Hartley, K. Reszka, E. T. Zuo, W. D. Wilson, A. R. Morgan, J. W. Lown // *Molec. Pharmac.* – 1988c. – Vol. 33. – P. 265 – 271.
99. Hartley J. A. Photosensitization of human leukemic cells by anthracenedione antitumor agents / J. A. Hartley, S. M. Forrow, R. L. Souhami, K. Reszka, J. W. Lown // *Cancer Res.* – 1990. – Vol. 50. – P. 1936 – 1940.

100. Hong J. H. Reduced DNA topoisomerase II in VP-16 resistant mouse breast cancer cell line / J. H. Hong, K. Okada, T. Kusano, Y. Komazawa, M. Kobayashi, A. Mizutani, N. Kamada, A. Kuramoto // *Biomed. Pharmacother.* – 1990. – Vol. 44. – P. 41 – 45.
101. Hsiang Y. H. Arrest of replication forks by drug – stabilized topoisomerase I – DNA cleavable complexes as a mechanism of cell killing by camptothecin / Y. H. Hsiang, M. G. Lihou, L. F. Liu // *Cancer Res.* – 1989. – Vol. 49. – P. 5077 – 5082.
102. Islam S. A. Comparative computer graphics and solution studies of the DNA interaction of substituted anthraquinones based on doxorubicin and mitoxantrone / S. A. Islam, S. Neidle, B. M. Gandecha, M. Partridge, L. H. Patterson, J. R. Brown // *J. med. Chem.* – 1985. – Vol. 28. – P. 857 – 864.
103. Jackson R. C. Biochemical pharmacology and experimental chemotherapy studies with the anthrapyrazole CI – 937, a synthetic intercalating agent with broadspectrum murine anticancer activity / R. C. Jackson, D. W. Fry, W. R. Leopold, J. S. Sebolt, W. D. Klohs, H. D. H. Showalter, L. M. Werbel, E. F. Elslager // *Recent Advances in Chemotherapy.* – 1985. – P. 568 – 569.
104. Jensen C. G. Effects of amsacrine and other DNA – intercalating drugs on nuclear and nucleolar structure in cultured V79 Chinese hamster cells and PtK₂ rat kangaroo cells / C. G. Jensen, W. R. Wilson, A. R. Bleumink // *Cancer Res.* – 1985. – Vol. 45. – P. 717 – 725.
105. Johnson R. K. Experimental antitumor activity of aminoanthraquinones / R. K. Johnson, R. K.—Y. Zee – Cheng, W. W. Lee, E. M. Acton, D. W. Henry, C. C. Cheng // *Cancer Treat. Rep.* – 1979. – Vol. 63. – P. 425 – 439.
106. Kapuscinski J. Condensation of nucleic acids by intercalating aromatic cations / J. Kapuscinski, Z. Darzynkiewicz // *Proc. natn. Acad. Sci.* – 1984. – Vol. 81. – P. 7368 – 7372.
107. Kapuscinski J. Interactions of antitumor agents ametantrone and mitoxantrone (novantrone) with double – stranded DNA / J. Kapuscinski, Z. Darzynkiewicz // *Biochem. Pharmac.* – 1985. – Vol. 34. – P. 4203 – 4213.

108. Kapuscinski J. Relationship between the pharmacological activity of antitumor drugs ametantrone and mitoxantrone (Novantrone) and their ability to condense nucleic acids / J. Kapuscinski, Z. Darzynkiewicz // *Proc. Natn. Acad. Sci. U.S.A.* – 1986. – Vol. 83. – P. 6302 – 6306.

109. Kapuscinski J. Interactions of a new antitumor agent 1, 4-dihydroxy-5, 8-Bis ((2 – ((2 – hydroxyethyl) amino) – ethyl) amino) – 9, 10 – anthracenedione, with nucleic acids / J. Kapuscinski, Z. Darzynkiewicz, F. Traganos, M. R. Melamed // *Biochem. Pharmac.* – 1981. – Vol. 30. – P. 231 – 240.

110. Katzhendler J. Synthesis of aminoanthraquinone derivatives and their in vitro evaluation as potential anti – cancer drugs / J. Katzhendler, G. Keria Fiorella, B. – A. Gidon, Z. Tashma, R. Ben – Shoshan, R. Israel, U. Bachrach, A. Ramu // *Eur. J. Med. Chem.* – 1989. – Vol. 24. – P. 23 – 30.

111. Kimler B. F. Effect of dihydroxyanthraquinone and radiation on G₂ progression / B. F. Kimler // *Cancer Res.* – 1980. – Vol. 40. – P. 42 – 46.

112. Kimler B. F. Comparison of the effects of dihydroxyanthraquinone and Adriamycin on the survival of cultured Chinese hamster cells / B. F. Kimler, C. C. Cheng // *Cancer Res.* – 1982. – Vol. 42. – P. 3631 – 3636.

113. Kimler B. F. Correlation of the structure of amino – substituted anthraquinones to cytotoxicity in cultured Chinese hamster cells / B. F. Kimler, C. C. Cheng, R. E. Barnes, M. L. Barnes // *Invest. New Drugs.* – 1983. – Vol. 1. – P. 213 – 218.

114. Kohn K. W. Measurement of strand breaks and cross-links by alkaline elution / K. W. Kohn, R. A. G. Ewig, L. C. Erickson, L. A. Zwelling // *DNA Repair. A Laboratory Manual of Research Procedures.* – 1981. – P. 379 – 401.

115. Kolodziejczyk P. Enzymatic oxidative activation and transformation of the antitumor agent mitoxantrone / P. Kolodziejczyk, K. Reszka, J. W. Lown // *J. Free. Rad. Biol. Med.* – 1988a. – Vol. 5. – P. 13 – 25.

116. Kolodziejczyk P. Alternative to the bioreductive activation of anthracyclines: enzymatic oxidative metabolism of anthracenediones, 5 – iminodaunorubicin and

anthrapyrazoles / P. Kolodziejczyk, K. Reszka, J. W. Lown // *Molec. Cell. Biol.* – 1988b. – Vol. 82. – P. 525 – 539.

117. Kotovych G. High field ^1H and ^{31}P NMR studies on the binding of the anticancer agent mitoxantrone to d ([C_PGA_PT_PC_PG])₂ / G. Kotovych, J. W. Lown, J. P. K. Tong // *J. Biomol. Struct. Dyn.* – 1986. – Vol. 4. – P. 111 – 125.

118. Krapcho A. P. Heterosubstituted anthracene – 9, 10 – dione analogues. The synthesis and antitumor evaluation of 5, 8-bis [(aminoalkyl) – amino] naphtho – [2, 3 – b]thiophene – 4,9-diones / A. P. Krapcho, M. E. Petry, M. P. Hacker // *J. Med. Chem.* – 1990. – Vol. 33. – P. 2651 – 2655.

119. Krishnamoorthy C. R. Stopped –flow kinetic analysis of the interaction of anthraquinone anticancer drugs with calf thymus DNA, poly[d(G – C)]poly[d(G – C)], and poly[d(A – T)] – poly[d(A – T)] / C. R. Krishnamoorthy, S. – F. Yen, J. C. Smith, J. W. Lown, W. D. Wilson // *Biochemistry.* – 1986. – Vol. 25. – P. 933 – 940.

120. Lathan B. Use of a human tumor cloning system to evaluate analogs of methotrexate and mitoxantrone / B. Lathan, D. D. Von Hoff, E. Elslager // *Cancer Treat. Rep.* – 1984. – Vol. 68. – P. 733 – 738.

121. Lau C. C. Mechanism by which caffeine potentiates lethality of nitrogen mustard / C. C. Lau, A. B. Pardee // *Proc. Natn. Acad. Sci. U.S.A.* – 1982. – Vol. 79. – P. 2942 – 2946.

122. Lenk H. Mitoxantrone: mechanism of action, antitumor activity, pharmacokinetics, efficacy in the treatment of solid tumors and lymphomas, and toxicity / H. Lenk, U. Muller, S. Tanneberger // *Anticancer Res.* – 1987. – Vol. 7. – P. 1257 – 1264.

123. Leopold W. R. Anthrapyrazoles, a new class of intercalating agents with high – level, broad spectrum activity against murine tumors / W. R. Leopold, J. M. Nelson, J. Plowman, R. C. Jackson // *Cancer Res.* – 1985. – Vol. 45. – P. 5532 – 5539.

124. Lepecq J. B. A new antitumoral agent: 9 – hydroxyellipticine. Possibility of a rational design of anticancerous drugs in the series of DNA intercalating drugs / J. B. Lepecq, N. Dat – Xuong, C. Gosse, C. Paoletti // *Proc. Natn. Acad. Sci. U.S.A.* – 1974. – Vol. 71. – P. 5078 – 5082.

125. Liu L. F. DNA topoisomerase poisons as antitumor drugs / L. F. Liu // *A. Rev. Biochem.* – 1989. – Vol. 58. – P. 351 – 375.
126. Liu L. F. DNA topoisomerases – enzymes that catalyse the breaking and rejoining of DNA / L. F. Liu, J. C. Wang // *CRC Rev. Biochem.* – 1983. – Vol. 15. – P. 1 – 24.
127. Liu L. F. Cleavage of DNA by mammalian DNA topoisomerase II / L. F. Liu, T. C. Rowe, L. Yang, K. M. Tewey, G. L. Chen // *J. Biol. Chem.* – 1983. – Vol. 258. – P. 15365 – 15370.
128. Locher S. E. Relationship between cytotoxicity and DNA damage in mammalian cells treated with anthracenedione derivatives / S. E. Locher, R. E. Meyn // *Chem. Biol. Interactions.* – 1983. – Vol. 46. – P. 369 – 379.
129. Lock R. B. Inhibition of p34^{cdc2} kinase activity by etoposide or irradiation as a mechanism of G₂ arrest in Chinese hamster ovary cells / R. B. Lock, W. E. Ross // *Cancer Res.* – 1990. – Vol. 50. – P. 3761 – 3766.
130. Lock R. B. Possible role for p34^{cdc2} kinase in etoposide – induced cell death of Chinese hamster ovary cells / R. B. Lock, W. E. Ross // *Cancer Res.* – 1990. – Vol. 50. – P. 3767 – 3771.
131. Long B. H. Comparison of cytotoxicity and DNA breakage activity of congeners of podophyllotoxin including VP16 – 213 and VM26: a quantitative structure – activity relationship / B. H. Long, S. T. Musial, M. G. Brattain // *Biochemistry.* – 1984. – Vol. 23. – P. 1183 – 1188.
132. Lown J. W. High field ¹H – NMR analysis of the 1:1 intercalation complex of the antitumor agent mitoxantrone and the DNA duplex d [(C_pGC_pG)]₂ / J. W. Lown, C. C. Hanstock // *J. Biomol. Struct. Dyn.* – 1985. – Vol. 2. – P. 1097 – 1106.
133. Lown J. W. Interactions of the antitumor agents mitoxantrone and bisantrene with deoxyribonucleic acids studied by electron microscopy / J. W. Lown, C. C. Hanstock, R. D. Bradley, D. G. Scraba // *Molec. Pharmac.* – 1984. – Vol. 25. – P. 178 – 184.
134. Lown J. W. Characteristics of the binding of the anticancer agents mitoxantrone and ametantrone and related structures to deoxyribonucleic acids / J. W. Lown, A. R. Morgan,

S.-F. Yen, Y.-H. Wang, W. D. Wilson // *Biochemistry*. – 1985. – Vol. 24. – P. 4028 – 4035.

135. Lown J. W. Molecular pharmacology of the anticancer agent mitoxantrone and related structures / J. W. Lown, K. Reszka, P. Kolodziejczyk, W. D. Wilson // *Pontif. Acad. Sci. Ser. Varia*. – 1987. – Vol. 70. – P. 243 – 274.

136. Markovits J. Topoisomerase II – mediated DNA breaks and cytotoxicity in relation to cell proliferation and the cell cycle in NIH 3T3 fibroblasts and L1210 leukemia cells / J. Markovits, Y. Pommier, D. Kerrigan, J. M. Covey, E. J. Tilchen, K. W. Kohn // *Cancer Res*. – 1987. – Vol. 47. – P. 2050 – 2055.

137. Marshall B. Blocked 5' – termini in the fragments of chromosomal DNA produced in cells exposed to the antitumour drug 4' – [9 – acridinyl) – amino]methanesulphon – m – anisidide (mAMSA) / B. Marshall, R. K. Ralph, R. Hancock // *Nucleic. Acid. Res*. – 1983. – Vol. 11. – P. 4251 – 4256.

138. Martelli S. Synthesis and antineoplastic evaluation of 1,4 –bis(aminoalkanamido) – 9,10 –anthracenediones / S. Martelli, M. Dzieduszycki, B. Stefanska, M. Bontemps – Gracz, E. Borowski // *J. Med. Chem*. – 1988. – Vol. 31. – P. 1956 – 1959.

139. McConkey D. J. Calcium – activated DNA fragmentation kills immature thymocytes / D. J. McConkey, P. Hartzell, P. Nicotera, S. Orrenius // *FASEB J*. – 1989. – Vol. 3. – P. 1843 – 1849.

140. McGhee J. D. Theoretical aspects of DNA – protein interactions: Co – operative and non – co – operative binding of large ligands to a one – dimensional homogeneous lattice / J. D. McGhee, P. H. Von Hippel // *J. Molec. Biol*. – 1974. – Vol. 86. – P. 469 – 489.

141. McKenna R. Molecular modelling of DNA – antitumour drug intercalation interactions: correlations of structural and energetic features with biological properties for a series of phenylquinoline – 8 – carboxamide compounds / R. McKenna, A. J. Beveridge, T. C. Jenkins, S. Neidle, W. A. Denny // *Molec. Pharmacol*. – 1989. – Vol. 35. – P. 720 – 728.

142. Minford J. Isolation of intercalator – dependent protein – linked DNA strand cleavage activity from cell nuclei and identification as topoisomerase II / J. Minford, Y.

- Pommier, J. Filipinski, K. W. Kohn, D. Kerrigan, M. Mattern, S. Michaels, R. Schwartz, L. A. Zwelling // *Biochemistry*. – 1986. – Vol. 25. – P. 9 – 16.
143. Murray A. W. Dominoes and clocks: The union of two views of the cell cycle / A. W. Murray, M. W. Kirschner // *Science*. – 1989. – Vol. 246. – P. 614 – 621.
144. Murray A. W. Cyclin synthesis drives the early embryonic cell cycle / A. W. Murray, M. W. Kirschner // *Nature*. – 1989. – Vol. 339. – P. 275 – 280.
145. Nelson E. M. Mechanism of antitumor drug action: poisoning of mammalian DNA topoisomerase II on DNA by 4' – (9 – acridinylamino) – methanesulfon – m – anisidide / E. M. Nelson, K. M. Tewey, L. F. Liu // *Proc. Natn. Acad. Sci. U.S.A.* – 1984. – Vol. 81. – P. 1361 – 1365.
146. Nishio A. Cellular uptake and inhibition of DNA synthesis by dihydroxyanthraquinone and two analogues / A. Nishio, E. M. Uyeki // *Cancer Res.* – 1983. – Vol. 43. – P. 1951 – 1956.
147. Nishio A. Sister – chromatid exchange and chromosomal aberrations by DHAQ and related anthraquinone derivatives in Chinese hamster ovary cells / A. Nishio, F. DeFeo, C. C. Cheng, E. M. Uyeki // *Mutat. Res.* – 1982. – Vol. 101. – P. 77 – 86.
148. Novak R. F. Anthracyclines, anthracenediones and anthrapyrazoles: Comparison of redox cycling activity and effect on lipid peroxidation and prostaglandin production / R. F. Novak, E. D. Kharasch, P. Frank, M. Runge – Morris // *Anthracycline and Anthracenedione – Based Anticancer Agents*. – 1988. – P. 475 – 526.
149. Palu G. A search for potential antitumor agents: biological effects and DNA binding of a series of anthraquinone derivatives / G. A. Palu, M. Palumbo, C. Antonello, G. A. Meloni, S. Marciani – Magno // *Molec. Pharmac.* – 1986. – Vol. 29. – P. 211 – 217.
150. Palumbo M. Interaction of deoxyribonucleic acid with anthracenedione derivatives / M. Palumbo, S. M. Magno // *Int. J. Biol. Macromol.* – 1983. – Vol. 5. – P. 301 – 307.
151. Palumbo M. Bis –substituted hydroxyl – anthracenediones; DNA binding and biological activity / M. Palumbo, G. Palu, O. Gia, E. Ferrazzi, S. Gastaldi, C. Antonello, G. A. Meloni // *Anti – Cancer Drug Des.* – 1987. – Vol. 1. – P. 337 – 346.

152. Per S. R. Characterization of a subline of P388 leukemia resistant to amsacrine: evidence of altered topoisomerase II function / S. R. Per, M. R. Mattern, C. K. Mirabelli, F. H. Drake, R. K. Johnson, S. T. Crooke // *Molec. Pharmac.* – 1987. – Vol. 32. – P. 17 – 25.
153. Pines J. Isolation of a human cyclin cDNA: Evidence for cyclin mRNA and protein regulation in the cell cycle and for interaction with p34cdc // J. Pines, T. Hunter // *Cell.* – 1989. – Vol. 58. – P. 833 – 846.
154. Pommier Y. Formation and rejoining of deoxyribonucleic acid double – strand breaks induced in isolated cell nuclei by antineoplastic intercalating agents / Y. Pommier, R. E. Schwartz, K. W. Kohn, L. A. Zwelling // *Biochemistry.* – 1984. – Vol. 23. – P. 3194 – 3201.
155. Pommier Y. Correlations between intercalator – induced DNA strand breaks and sister chromatid exchanges, mutations, and cytotoxicity in Chinese hamster cells / Y. Pommier, L. A. Zwelling, C. – S. Kao – Shan, J. Whang – Peng, M. O. Bradley // *Cancer Res.* – 1985. – Vol. 45. – P. 3143 – 3149.
156. Pommier Y. Role of DNA intercalation in the inhibition of purified mouse leukemia (L1210) DNA topoisomerase II by 9 – aminoacridines / Y. Pommier, J. Covey, D. Kerrigan, W. Mattes, J. Markovits, K. W. Kohn // *Biochem. Pharmac.* – 1987. – Vol. 36. – P. 3477 – 3486.
157. Potmesil M. Resistance of human leukemic and normal lymphocytes to drug – induced DNA cleavage and low levels of DNA topoisomerase II / M. Potmesil, Y. – H. Hsiang, L. F. Liu, B. Bank, H. Grossberg, S. Kirschenbaum, T. J. Forlenzar, A. Penziner, D. Kanganis, D. Knowles, F. Traganos, R. Silber // *Cancer Res.* – 1988. – Vol. 48. – P. 3537 – 3543.
158. Pullman B. Binding affinities and sequence selectivity in the interaction of antitumor anthracyclines and anthracenediones with double stranded polynucleotides and DNA / B. Pullman // *Anthracycline and Anthracenedione – Based Anticancer Agents.* – 1988. – P. 371 – 400.

159. Ralph R. K. Chromosomal DNA fragments from mouse cells exposed to an intercalating agent contain a 175 – kdalton terminal polypeptide / R. K. Ralph // *Can. J. Biochem. Cell. Biol.* – 1985. – Vol. 63. – P. 780 – 789.
160. Reszka K. Horseradish peroxidase – catalyzed oxidation of mitoxantrone: spectrophotometric and electron paramagnetic resonance studies / K. Reszka, P. Kolodziejczyk, J. W. Lown // *J. Free. Rad. Biol. Med.* – 1986a. – Vol. 2. – P. 25 – 32.
161. Reszka K. Photosensitization by antitumor agents – I. Production of singlet oxygen during irradiation of anthrapyrazoles with visible light / K. Reszka, P. G. Tsoungas, J. W. Lown // *Photobiology* – 1986b. – Vol. 43. – P. 499 – 504.
162. Reszka K. Molecular pharmacology of anthracenedione – based anticancer agents // K. Reszka, P. Kolodziejczyk, J. A. Hartley, W. D. Wilson, J. W. Lown / *Anthracycline and Anthracenedione – Based Anticancer Agents.* – 1988. – P. 401 – 445.
163. Reszka K. Interaction of the peroxidase – derived metabolite of mitoxantrone with nucleic acids. Evidence for covalent binding of carbon – 14 labelled drug / K. Reszka, J. A. Hartley, P. Kolodziejczyk, J. W. Lown // *Biochem. Pharmac.* – 1989. – Vol. 38. – P. 4253 – 4260.
164. Reszka K. Photosensitization by selected anticancer agents / K. Reszka, J. A. Hartley, J. W. Lown // *Biophys. Chem.* – 1990. – Vol. 35. – P. 313 – 323.
165. Riabowol K. The cdc2 kinase is a nuclear protein that is essential for mitosis in mammalian cells / K. Riabowol, G. Draetta, L. Brizuela, D. Vandre, D. Beach // *Cell.* – 1989. – Vol. 57. – P. 393 – 401.
166. Robbie M. Identification of the specific sites of interaction between intercalating drugs and DNA / M. Robbie, R. J. Wilkins // *Chem. – Biol. Interactions.* – 1984. – Vol. 49. – P. 189 – 207.
167. Roberts R. A. Persistent intracellular binding of colon carcinoma cell line / R. A. Roberts, A. E. Cress, W. S. Dalton // *Biochem. Pharmac.* – 1989. – Vol. 38. – P. 4283 – 4290.

168. Rosenberg L. S. The antitumor agent mitoxantrone binds cooperatively to DNA: evidence for heterogeneity in DNA conformation / L. S. Rosenberg, M. J. Carvlin, T. R. Krugh // *Biochemistry*. – 1986. – Vol. 25. – P. 1002 – 1008.
169. Ross W. E. DNA topoisomerases as targets for cancer therapy / W. E. Ross // *Biochem. Pharmac.* – 1985. – Vol. 34. – P. 4191 – 4195.
170. Ross W. E. DNA double – strand breaks in mammalian cells after exposure to intercalating agents / W. E. Ross, M. O. Bradley // *Biochem. Biophys. Acta.* – 1981. – Vol. 654. – P. 129 – 134.
171. Ross W. E. Protein – associated DNA breaks in cells treated with Adriamycin or ellipticine / W. E. Ross, D. L. Glaubiger, K. W. Kohn // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1978. – Vol. 519. – P. 23 – 30.
172. Ross W. E. Qualitative and quantitative aspects of intercalator – induced DNA strand breaks / W. E. Ross, D. L. Glaubiger, K. W. Kohn // *Biochem. Biophys. Acta.* – 1979a. – Vol. 562. – P. 41 – 50.
173. Ross W. E. Relationship between cytotoxicity and DNA strand breakage produced by Adriamycin and other intercalating agents / W. E. Ross, L. A. Zwelling, K. W. Kohn // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1979b. – Vol. 5. – P. 1221 – 1224.
174. Ross W. E. Role of topoisomerase II mediating epipodophyllotoxin – induced DNA cleavage / W. E. Ross, T. Rowe, B. Glisson, J. Yalowich, L. Liu // *Cancer Res.* – 1984. – Vol. 44. – P. 5857 – 5860.
175. Ross W. E. Altered function of DNA topoisomerases as a basis for antineoplastic drug action / W. E. Ross, D. M. Sullivan, K. – C. Chow // *Important Advances in Oncology*. – 1988. – P. 65 – 85.
176. Rowe T. Inhibition of epipodophyllotoxin cytotoxicity by interference with topoisomerase – mediated DNA cleavage / T. Rowe, G. Kupfer, W. Ross // *Biochem. Pharmac.* – 1985. – Vol. 34. – P. 2483 – 2487.
177. Rowe T. DNA damage by antitumor acridines mediated by mammalian DNA topoisomerase II / T. Rowe, G. L. Chen, Y. – H. Hsiang, L. F. Liu // *Cancer Res.* – 1986. – P. 2021 – 2026.

178. Rozenzweig M. Phase II study of ametantrone in a human tumor cloning assay / M. Rozenzweig, C. Sanders, W. Rombant, N. Crespeigne, Y. Kenis, J. Klastersky // *Eur. J. Cancer clin. Oncol.* – 1985. – Vol. 21. – P. 195 – 198.
179. Russell P. cdc25⁺ Functions as an inducer in the mitotic control of fission yeast / P. Russell, P. Nurse // *Cell.* – 1986. – Vol. 45. – P. 145 – 153.
180. Safa A. R. Inhibition of protein synthesis and cell proliferation in cultured human breast cancer cells treated with mitoxantrone / A. R. Safa, M. T. Tseng // *Cancer Lett.* – 1984. – P. 317 – 326.
181. Safa A. R. Influence of mitoxantrone on nucleic acid synthesis on the T – 47D breast tumor cell line / A. R. Safa, N. Chegini, M. T. Tseng // *J. Cell Biochem.* – 1983. – Vol. 22. – P. 111 – 120.
182. Shimizu T. Inhibition of both etoposide – induced DNA fragmentation and activation of poly(ADP-ribose) synthesis by zinc ion / T. Shimizu, M. Kubota, A. Tanizawa, H. Sano, Y. Kasai, H. Hashimoto, Y. Akiyama, H. Miawa // *Biochem. biophys. Res. Commun.* – 1990 – Vol. 169. – P. 1172 – 1177.
183. Showalter H. D. H. 5 – ((Aminoalkyl) amino) – substituted anthra (1, 9 – cd) – pyrazol – 6(2H) – ones as novel anticancer agents. Synthesis and biological evaluation / H. D. H. Showalter, J. L. Johnston, L. M. Werbel, W. R. Leopold, R. C. Jackson, E. F. Elslager // *J. Med. Chem.* – 1984. – Vol. 27. – P. 253 – 255.
184. Showalter H. D. H. Antimicrobial substituted anthra (1, 9 – cd) pyrazolo – 6(2H) – ones / H. D. H. Showalter, J. L. Johnston, L. M. Werbel, E. F. Elslager // *U. S. Patent 4,556,654.* – 1985.
185. Showalter H. D. H. Design, biochemical pharmacology, electrochemistry and tumour biology of anti – tumour anthrapyrazoles / H. D. H. Showalter, D. W. Fry, W. R. Leopold, J. W. Lown, J. A. Plambeck, K. Reszka // *Anti – Cancer Drug Des.* – 1986. – Vol. 1. – P. 73 – 85.
186. Showalter H. D. H. Anthra – pyrazole anticancer agents. Synthesis and structure – activity relationships against murine leukemias / H. D. H. Showalter, J. L. Johnston, J. M.

- Hoftiezer, W. R. Turner, L. M. Werbel, W. R. Leopold, J. L. Shillis, R. C. Jackson, E. F. Elslager // *J. Med. Chem.* – 1987. – Vol. 30. – P. 121 – 131.
187. Showalter H. D. H. Design, tumor biology and biochemical pharmacology of anthrapyrazoles / H. D. H. Showalter, L. M. Werbel, W. R. Leopold, D. W. Fry, W. D. Klohs, R. C. Jackson // *Anthracycline and Anthracenedione - Based Anticancer Agents.* – 1988. – P. 201 – 243.
188. Smith P. J. Mitoxantrone – DNA binding and the induction of topoisomerase II associated DNA damage in multi – drug resistant small cell lung cancer cells / P. J. Smith, S. A. Morgan, M. E. Fox, J. V. Watson // *Biochem. Pharmac.* – 1990. – Vol. 40. – P. 2069 – 2078.
189. Sorenson C. M. Mechanism of cis – diamminedichloroplatinum (II) – induced cytotoxicity: Role of G₂ arrest and DNA double – strand breaks / C. M. Sorenson, A. Eastman // *Cancer Res.* – 1988. – Vol. 48. – P. 4484 – 4488.
190. Sorenson C. M. Analysis of events associated with cell cycle arrest at G₂ phase and cell death induced by cisplatin / C. M. Sorenson, M. A. Barry, A. Eastman // *J. Natn. Cancer Inst.* – 1990. – Vol. 82. – P. 749 – 755.
191. Spiridonidis C. A. Topoisomerase II-dependent and – independent mechanisms of etoposide resistance in Chinese hamster cell lines / C. A. Spiridonidis, S. Chatterjee, S. J. Petzold, N. A. Berger // *Cancer Res.* – 1989. – Vol. 49. – P. 644 – 650.
192. Sullivan D. M. Proliferation dependence of topoisomerase II mediated drug action / D. M. Sullivan, B. S. Glisson, P. K. Hodges, S. Smallwood – Kentro, W. E. Ross // *Biochemistry.* – 1986. – Vol. 25. – P. 2248 – 2256.
193. Sullivan D. M. Proliferation – dependent topoisomerase II content as a determinant of antineoplastic drug action in human, mouse, and Chinese hamster ovary cells / D. M. Sullivan, M. D. Latham, W. E. Ross // *Cancer Res.* – 1987. – Vol. 47. – P. 3973 – 3979.
194. Tewey K. M. Intercalative antitumor drugs interfere with the breakage – reunion reaction of mammalian DNA topoisomerase II / K. M. Tewey, G. L. Chen, E. M. Nelson, L. F. Liu // *J. Biol. Chem.* – 1984a. – Vol. 259. – P. 9182 – 9187.

195. Tewey K. M. Adriamycin – induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II / K. M. Tewey, T. C. Rowe, L. Yang, B. C. Halligan, L. F. Liu // *Science*. – 1984b. – Vol. 226. – P. 466 – 468.
196. Traganos F. Dihydroxyanthraquinone and related Bis (substituted) amino anthraquinones: a novel class of antitumor agents / F. Traganos // *Pharmac. Ther.* – 1983. – Vol. 22. – P. 199 – 214.
197. Traganos F. Action of dihydroxyanthraquinone on cell cycle progression and survival of a variety of cultured mammalian cells / F. Traganos, D. P. Evenson, L. Stalano – Coico, Z. Darzynkiewicz, M. R. Melamed // *Cancer Res.* – 1980. – Vol. 40. – P. 671 – 681.
198. Valentini L. Association of anthracycline derivatives with DNA: a fluorescence study / L. Valentini, V. Nicoletta, E. Vannini, M. Menuzzi, S. Penco, F. M. Arcamone // *Farmaco Edizione Scientifica*. – 1985. – Vol. 40. – P. 376 – 385.
199. Von Hoff D. D. Activity of mitoxantrone in a human tumor cloning system / D. D. Von Hoff, C. A. Coltman, B. Forseth // *Cancer Res.* – 1981. – Vol. 41. – P. 1853 – 1855.
200. Vosberg H. – P. Topoisomerases: Enzymes that control DNA conformation / H. – P. Vosberg // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 1985. – Vol. 114. – P. 19 – 102.
201. Wakelin L. P. G. Polyfunctional DNA intercalating agent / L. P. G. Wakelin // *Med. Res. Rev.* – 1986. – Vol. 6. – P. 275 – 340.
202. Wakelin L. P. G. Kinetic and equilibrium binding studies of amsacrine – 4 – carboxamides: a class of asymmetrical DNA intercalating agents – which must bind by threading through the DNA helix / L. P. G. Wakelin, P. Chetcuti, W. A. Denny // *J. Med. Chem.* – 1989. – Vol. 33. – P. 2039 – 2044.
203. Wallace R. E. Activity of a novel anthracenedione, 1, 4 – di – hydroxyl – 5, 8 – bis ((2 – ((2 – hydroxyethyl) – amino) ethyl) – amino) – 9, 10 – anthracenedione dihydrochloride, against experimental tumors in mice / R. E. Wallace, K. C. Murdock, R. B. Angier, F. E. Durr // *Cancer Res.* – 1979. – Vol. 40. – P. 1570 – 1574.
204. Wang J. C. DNA Topoisomerases / J. C. Wang // *A. Rev. Biochem.* – 1985. – Vol. 54. – P. 665 – 697.

205. Werbel L. M. 5 – Aminoanthrapyrazoles (CI – 937, CI – 941, CI – 942): A novel class of DNA binders with broad – spectrum anticancer activity / L. M. Werbel, E. F. Elslager, D. W. Fry, R. C. Jackson, W. R. Leopold, H. D. H. Showalter // *New Avenues In Developmental Cancer Chemotherapy*. – 1987. – P. 355 – 366.
206. White R. J. Development of γ mitoxantrone / R. J. White // *Invest. New. Drugs*. – 1985. – Vol. 3. – P. 85 – 93.
207. Wilson W. D. The effect of intercalation structure on binding strength and basepair specificity in DNA interactions / W. D. Wilson, Y. – H. Wang, S. Kusuma, S. Chandrasekaran, D. W. Boykin // *Biophys. Chem.* – 1986. – Vol. 24. – P. 101 – 109.
208. Wyllie A. H. The significance of apoptosis / A. H. Wyllie // *Int. Rev. Cytol.* – 1980. – Vol. 68. – P. 251 – 306.
209. Wyllie A. H. Apoptosis: Cell death under homeostatic control / A. H. Wyllie // *Archs. Toxicol.* – 1987. – Vol. 11. – P. 3 – 10.
210. Wyllie A. H. Apoptosis: Cell death in tissue regulation / A. H. Wyllie // *J. Pathol.* – 1987b. – Vol. 153. – P. 313 – 316.
211. Yang L. Identification of DNA topoisomerase II as an intracellular target of antitumor epipodophyllotoxins in simian virus 40 – infected monkey cells / L. Yang, T. C. Rowe, L. F. Liu // *Cancer Res.* – 1985. – Vol. 45. – P. 5872 – 5876.
212. Yang L. Roles of DNA topoisomerases in simian virus 40 DNA replication in vitro / L. Yang, M. S. Wold, J. J. Li, T. J. Kelly, L. L. Liu // *Proc. Natn. Acad. Sci. U.S.A.* – 1987. – Vol. 84. – P. 950 – 954.
213. Zee – Cheng R. K. – Y. Antineoplastic agents. Structure – activity relationship study of Bis (substituted aminoalkylamino) anthraquinones / R. K. – Y. Zee – Cheng, C. C. Cheng // *J. Med. Chem.* – 1978. – Vol. 21. – P. 291 – 294.
214. Zee – Cheng R. K. – Y. Anthraquinone anticancer agents / R. K. – Y. Zee – Cheng, C. C. Cheng // *Drugs. Fut.* – 1983. – Vol. 8. – P. 229 – 249.
215. Zee – Cheng R. K. – Y. Structural modification study of mitoxantrone (DHAQ). Chloro – substituted mono – and bis (aminoalkyl) aminoanthraquinones / R. K. – Y. Zee –

- Cheng, A. E. Mathew, P. – L. Xu, R. V. Northcutt, C. C. Cheng // *J. Med. Chem.* – 1987. – Vol. 30. – P. 1682 – 1686.
216. Zhang H. A. model for tumor cell killing by topoisomerase poisons / H. A. Zhang, P. D'Arpa, L. F. Liu // *Cancer Cells.* – 1990. – Vol. 2. – P. 23 – 27.
217. Zwelling L. A. DNA topoisomerase II as a target of antineoplastic drug therapy / L. A. Zwelling // *Cancer and Metas. Rev.* – 1985. – Vol. 4. – P. 263 – 276.
218. Zwelling L. A. Topoisomerase II as a target of antileukemia drugs: A review of controversial areas / L. A. Zwelling // *Hematol. Pathol.* – 1989. – Vol. 3. – P. 101 – 112.
219. Zwelling L. A. Protein – associated deoxyribonucleic acid strand breaks in LI210 cells treated with the deoxyribonucleic acid intercalating agents 4' – (9 – acridinylamino) – methane – sulfon – m – anisidide and Adriamycin / L. A. Zwelling, S. Michaels, L. C. Erickson, R. S. Ungerleider, M. Nichols, K. W. Kohn // *Biochemistry.* – 1981. – Vol. 20. – P. 6553 – 6563.
220. Zwelling L. A. Cytotoxicity and DNA strand breaks by 5 – iminodaunorubicin in mouse leukemia L1210 cells: comparison with Adriamycin and 4' – (9 – acridinylamino) methanesulfon – m – anisidine / L. A. Zwelling, D. Kerrigan, S. Michaels // *Cancer Res.* – 1982a. – Vol. 42. – P. 2687 – 2691.
221. Zwelling L. A. Protein – associated deoxyribonucleic acid strand breaks produced in mouse leukemia LI210 cells by ellipticine and 2 – methyl – 9 – hydroxy – ellipticinium / L. A. Zwelling, S. Michaels, D. Kerrigan, Y. Pommier, K. W. Kohn // *Biochem. Pharmac.* – 1982b. – Vol. 31. – P. 3261 – 3267.
222. Zwelling L. A. Effect of cell proliferation and chromatin conformation on intercalator – induced, protein – associated DNA cleavage in human brain tumor cells and human fibroblasts / L. A. Zwelling, E. Estey, L. Silberman, S. Doyle, W. Hittelman // *Cancer Res.* – 1987. – Vol. 47. – P. 251 – 257.
223. Acton E. M. N – Alkylation of anthracyclines / E. M. Acton // *Anthracyclines: Current Status and N Developments.* Academic Press, New York. – 1980. – P. 15 – 25.

224. Acton E. M. Morpholinyl anthracyclines / E. M. Acton, K. Wasserman, R. A. Newman // *Anthracycline and Anthracenedione – based Anticancer Agents.* – 1988. – P. 54 – 94.
225. Arcamone F. Doxorubicin Anticancer Antibiotics / F. Arcamone // *Medicinal Chemistry: A Series of Monographs*, Academic Press, New York. – 1981. – Vol. 17.
226. Arcamone F. Synthesis of new doxorubicin analogs / F. Arcamone, S. Penco // *Anthracycline and Anthracenedione – based Anticancer Agents.* – 1988. – P. 1 – 53.
227. Arcamone F. Daunomycin I the structure of daunomycin / F. Arcamone, G. Franceschi, P. Orezzi, G. Cassinelli, W. Barbieri, R. Mondelli // *J. Am. Chem. Soc.* – 1964. – Vol. 86. – P. 5334 – 5335.
228. Arcamone F. Conversion of daunomycin to adriamycin / F. Arcamone, W. Barbieri, G. Franceschi, S. Penco // *Chim. Ind.* – 1969. – Vol. 51. – P. 834 – 835.
229. Arcamone F. Adriamycin, 14-hydroxydaunomycin, a new antitumor antibiotic from *S. peuceetius* var. *caesius* / F. Arcamone, G. Cassinelli, G. Fantini, A. Grein, P. Orezzi, C. Pol, C. Spalla // *Biotechnol. Bioeng.* – 1969. – Vol. 11. – P. 1101 – 1110.
230. Arcamone F. Adriamycin (14 – hydroxydaunomycin) a novel antitumor antibiotic / F. Arcamone, G. Franceschi, S. Penco, A. Selva // *Tetrahedron Lett.* – 1969c. – P. 1007 – 1010.
231. Arcamone F. Synthesis and biological evaluation of some 14 – 0 – acyl derivatives of Adriamycin / F. Arcamone, G. Franceschi, A. Minghetti, S. Penco, S. Redaelli, A. Di Marco, A. M. Casazza, T. Dasdia, G. Di Fronzo, F. Guiliani, L. Lenaz, A. Necco, C. Soranzo // *J. Med. Chem.* – 1974. – Vol. 17. – P. 335 – 337.
232. Bachur N. R. Daunorubicinol, a major metabolite of daunorubicin: isolation from human urine and enzymatic reactions / N. R. Bachur // *J. Pharmac. Exp. Ther.* – 1971. – Vol. 177. – P. 573 – 581.
233. Bachur N. R. Daunorubicin metabolism by rat tissue preparations / N. R. Bachur, M. Gee // *J. Pharmac. Exp. Ther.* – 1971. – Vol. 177. – P. 567 – 572.
234. Beraldo H. Iron (III) adriamycin and iron (III) – daunorubicin complexes. Physicochemical characteristics, interaction with DNA and antitumor activity / H. Beraldo,

- A. Garnier, Suillerot, L. Tosi, F. Lavelle // *Biochemistry*. – 1985. – Vol. 24. – P. 284 – 289.
235. Bernardi L. Anthracycline derivatives / L. Bernardi, P. Masi, A. Suarato, F. Arcamone // *Ger. Pat.* 2,750,812. – 1978.
236. Bonadonna M. Cardiac toxicity of daunomycin / M. Bonadonna, S. Monfardini // *Lancet*. – 1969. – P. 837 – 842.
237. Brockmann H. Anthracyclinone und anthracycline / H. Brockmann // *Fortschr. Chem. Organ. Naturst.* – 1963. – Vol. 21. – P. 121 – 182.
238. Brockmann H. Anthracyclinone und anthracycline / H. Brockmann // *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*. Springer – Verlag, Vienna – 1963. – P. 121 – 182.
239. Brockmann H. Rhodomycin, ein rotes antibioticum aus actinomyceten / H. Brockmann, K. Bauer // *Naturewissenschaften*. – 1950. – Vol. 37. – P. 492 – 493.
240. Brockmann H. Uber atinomycetenforbstaffe VI. Pyrromycinone / H. Brockmann, W. Lenk // *Chem. Ber.* – 1959. – Vol. 42. – P. 1880 – 1903.
241. Brockmann H. Rhodomycinone und isorhodomycinone, rhodomycin IV. Antibiotica aus actinomyceten III / H. Brockmann, B. Ranck // *Chem. Ber.* – 1955. – Vol. 88. – P. 1792 – 1818.
242. Brockmann H. Rhodinose, eine tridesoxy hexose / H. Brockmann, T. Waehneltd // *Naturwissenschaften*. – 1963. – Vol. 50. – P. 43 – 51.
243. Brockmann H. Rhodomycine VII antibiotica aus actinomycetin XLIX. β -Rhodomycinone und γ -rhodomycinon / H. Brockmann, P. Boldt // *Chem. Ber.* – 1963. – Vol. 96. – P. 1356 – 1372.
244. Brockmann H. Rhodosamine – isolation, constitution and configuration / H. Brockmann, E. Spohler, T. Woehneltd // *Chem. Ber.* – 1963. – Vol. 96. – P. 2925 – 2936.
245. Патент 59328 Україна, МПК 2011.01 C07C 245/00 Спосіб отримання триазенів ряду 9, 10 – антрахінону / О. П. Сабадах, М. Г. Мокляк, Є. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас, В. М. Луцишин, І. В. Оленюк // Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника. – № 59328; заявл. 28.10.2010.; опубл. 10.05.2011; Бюл. № 9.

246. Сабадах О. П. Синтез триазенів на основі похідних 9, 10 – антрахінону / О. П. Сабадах, Є. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас // Вісник національн. Ун – ту « Львівська політехніка». – Вид – во. Львів. Держ. Ун – ту “Вища школа”, – 2010. – № 667. – С.144 – 146.
247. Сабадах О. П. Реакції N – азосполучення антрахінон – діазоній катіона / О. П. Сабадах, Є. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас // Вісник національн. Ун – ту « Львівська політехніка». – Вид – во. Львів. Держ. Ун – ту “Вища школа”, – 2011. – № 700. – С.104 – 107.
248. Di Marco A. Daunomycin: a new antibiotic with antitumor activity / A. Di Marco, M. Gaetani, L. Dorigotti, M. Soldati, O. Bellini // Cancer Chemother. Rep. – 1964. – Vol. 38. – P. 31 – 39.
249. Di Marco A. Adriamycin (NSC – 123,127): a new antibiotic with antitumor activity / A. Di Marco, M. Gaetani, B. M. Scarpinato // Cancer Chemother. Rep. – 1969. – Vol. 63. – P. 33 – 37.
250. Di Marco A. Daunomycin (daunorubicin) and adriamycin and structural analogs: biological activity and mechanism of action / A. Di Marco, F. Arcamone, F. Zunino // Antibiotics III. – 1975. – P. 101 – 128.
251. Dubost M. Un novel antibiotique a proprietes cytostatiques: la rubidomycine / M. Dubos, P. Gauter, R. Maral, L. Ninet, S. Pinnert, J. Preud’homme, G. H. Werner // C. R. Acad. Sci. Paris. – 1963. – Vol. 257. – P. 1813 – 1815.
252. Ducep J. B. Daunorubicin derivative / J. B. Ducep, D. Forger, G. Ponsinet, D. Reisdorf // Ger. Patent 2,927,452 (Jan. 17, 1980): CA 93 47103.
253. DuVernay V. H. Molecular pharmacology of anthracyclines: demonstration of multiple mechanistic classes of anthracyclines / V. H. DuVernay, S. Mong, S. T. Crooke // Anthracyclines: Current Status and New Developments. – 1980. – P. 61 – 123.
254. Ettinger L. Stoffwechselprodukte von actinomyceten, XVI cinerubine / L. Ettinger, E. Gaumann, R. Hutter, W. Keller – Schierlein, F. Kradolfer, L. Neipp, V. Prelog, P. Reusser, H. Zahner // Chem. Ber. – 1959. – Vol. 92. – P. 1867 – 1879.

255. Fujii S. A new anthracycline metabolite D788 – 1 (10 – carboxy – 13 – deoxocarminomycin) in daunorubicin beer / S. A. Fujii, K. Kubo, O. Johdo, A. Yoshimoto, T. Ishikura, H. Naganawa, T. Sawa, T. Tekeuchi, H. Umezawa // *J. Antibiot.* – 1986. – Vol. 39. – P. 473 – 475.
256. Gabizon A. A. Selective tumor localization and improved therapeutic index of anthracyclines encapsulated in long – circulating liposomes / A. A. Gabizon // *Cancer Res.* – 1992. – Vol. 52. – P. 891 – 896.
257. Garner – Suillerot A. Metal anthracyclines and anthracenedione complexes, a new class of anticancer agents / A. Garner – Suillerot // *Anthracycline and Anthracenedione – based Anticancer Agents, Bioactive Molecules.* – 1988. – P. 120 – 152.
258. Genne P. Cinchonine, a potent efflux inhibitor to circumvent anthracycline resistance in vivo / P. Genne, M. T. Dimanche – Boitrel, R. Y. Mauwernay, G. Guiternez, O. Duchamp, J. – M. Petit, F. Martin, B. Chauffert // *Cancer Res.* – 1992. – Vol. 52. – P. 2747 – 2801.
259. Giardino P. 4 – Demethoxy – 9 – deoxy – 9 – methyl daunorubicin / P. Giardino, A. Vigevani, L. Bernardi, F. Arcamone // *Gazz. Chim. Ital.* – 1980. – Vol. 110. – P. 101 – 104.
260. Goldmann R. A differential interaction of daunomycin, adriamycin and their derivatives with human erythrocytes and phospholipid bilayers / R. Goldmann, T. Facchinetti, D. Bach, A. Raz, M. Shinitzky // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1978. – Vol. 512. – P. 254 – 269.
261. Gosalvez M. Quelamycin, a new derivative of adriamycin with several possible therapeutic advantages / M. Gosalvez, M. F. Blanco, C. Vivero, F. Valles // *Eur. J. Cancer* – 1978. – Vol. 14. – P. 1185 – 1190.
262. Graham M. A. Clinical pharmacokinetics of the anthrapyrazole CI – 941: factors compromising the implementation of a pharmacokinetically guided dose escalation scheme / M. A. Graham, D. R. Newell, B. J. Foster, L. A. Gumbrell, K. E. Jenks, A. H. Calvert // *Cancer Res.* – 1992. – Vol. 52. – P. 603 – 609.

263. Grein A. Descrizione e classificazione di un attionam – icette (*Streptomyces peucetius* sp. nova) produttore di una sostanza ad attivite antitumorale: la daunomicina / A. Grein, C/ Spalla, A. Di Marco, G. Canevazzi // *Giorn. Microbiol.* – 1963. – Vol. 11. – P. 109 – 118.
264. Hamilton B. K. Microbial N – acetylation of daunorubicin and daunorubicinol / B. K. Hamilton, V. S. Sutphin, M. C. Thomas, D. A. Wareheim, A. A. Aszalos // *J. Antibiot.* – 1977. – Vol. 30. – P. 425 – 426.
265. Hansson C. Selective dealkylation of activated aromatic ethers / C. Hansson, B. Wickberg // *Synthesis.* – 1976. – P. 191 – 192.
266. Henry D. W. Bis (hydrazones) of daunomycin and Adriamycin / D. W. Henry, G. L. Tong // US Patent 4,112,217 (Sept, 5, 1978): CA 90 (1979) 187286.
267. Horton D. A preparative synthesis of 3 – amino – 2, 3, 6 – tri – deoxy – L – lyxo – hexose(daunosamine)hydrochloride from D – mannose / D. Horton, W. Weckerle // *Carbohydrate.* – 1975. – Vol. 44. – P. 227 – 240.
268. Huffman D. H. Daunorubicin metabolism in acute nonlymphocytic leukemia / D. H. Huffman, R. S. Benjamin, N. R. Bachur // *Clin. Pharmac. Ther.* – 1972. – Vol. 13. – P. 895 – 905.
269. Imamura K. Akrobomycin, a new anthracycline antibiotic / K. Imamura, A. Odagawa, K. Tanabe // *J. Antibiot.* – 1984. – Vol. 37. – P. 83 – 84.
270. Israel M. N – Tri – fluoro – acetyl – Adriamycin – 14 – valerate, an analog with greater experimental antitumor activity and less toxicity than Adriamycin / M. Israel, E. M. Modest, E. Frei // *Cancer Res.* – 1975. – Vol. 35. – P. 1365 – 1368.
271. Jolles G. Antibiotic 20,798 RP and antibiotic 27,706RP / G. Jolles, G. Ponsinet // Ger. Patent 2,202,690 (July 27, 1972): CA 77 (1972) 164320.
272. Keller – Schierlein W. Metabolic products of micro – organisms LXXXVI. Structure of cinerubin A / W. Keller – Schierlein, W. Richle // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1970. – P. 68 – 77.

273. Kelly R. C. Structures of steffimycin and steffimycin BI / R. C. Kelly, I. Schletter, J. M. Koert, F. A. MacKellar, P. F. Wiley // *J. Org. Chem.* – 1977. – Vol. 42. – P. 3591 – 3596.
274. Kelly T. R. Recent aspects of anthracyclinone chemistry / T. R. Kelly // *Tetrahedron.* – 1984. – Vol. 40. – P. 4537 – 4591.
275. Kennard O. Structure of daunomycin: X-ray analysis of N – bromo – acetyl – daunomycin solvate / O. Kennard, R. Angiuli, F. Arcamone, E. Foresti, N. W. Isaacs, D. L. Wampler, W. D. S. Motherwell, L. Riva Di Sanservino // *Nature New Biol.* – 1971. – Vol. 234. – P. 78 – 85.
276. Kumar V. The structure of aklavin / V. Kumar, W. A. Remers, R. Grulich // *J. Antibiot.* – 1977. – Vol. 30. – P. 881 – 882.
277. Lown J. W. Molecular mechanisms of action of anticancer agents involving free radical intermediates / J. W. Lown // *Adv. Free Radical Biol. Med.* – 1985. – Vol. 1. – P. 225 – 264.
278. Lown J. W. 10 – Acetyl – 10 – hydroxyxantho [2, 3 – f] tetralin – 8 – glycosides as angular chromophore analogs of anthracyclines: synthesis, redox properties, microsomal oxygen consumption and antileukemic evaluation / J. W. Lown, S. M. Sondhi, J. A. Plambeck // *J. med. Chem.* – 1986. – Vol. 29. – P. 2235 – 2241.
279. Marsh J. P. The synthesis of daunosamine / J. P. Marsh, C. W. Mosher, E. M. Acton, L. Goodman // *Chem. Commun.* – 1967. – P. 973 – 975.
280. Marshall V. P. Microbial metabolism of anthracycline antibiotics / V. P. Marshall // *Biochemical Perception.* – 1982. – P. 75 – 84.
281. Marshall V. P. Biotransformation of anthracycline antibiotics / V. P. Marshall, P. F. Wiley // *Microbial Transformation of Bioactive Compounds.* – 1982. – Vol. 1. – P. 46 – 80.
282. Marshall V. P. Bacterial metabolism of daunomycin / V. P. Marshall, E. A. Reischer, P. F. Wiley // *J. Antibiot.* – 1976. – Vol. 29. – P. 966 – 968.

283. McGovren J. P. Pharmacology and phase I/II clinical trials / J. P. McGovren, W. J. Adams, R. H. Earhart // Anthracycline and Anthracenedione – based Anticancer Agents, Bioactive Molecules. – 1988. – Vol. III. – P. 613 – 650.
284. Montgomery J. A. Drugs for neoplastic diseases / J. A. Montgomery, T. P. Johnston, Y. F. Shealy // Burger's Medicinal Chemistry. Wiley – Interscience, New – York. – Part II. – 1979. – P. 595 – 670.
285. Nakagawa M. A. new anthracycline antibiotic N – formyl – 13 – dihydrocarminomycin / M. A. Nakagawa, Y. Hayakawa, H. Kawai, K. Imamura, H. Inoue, A. Shimizu, H. Seto, N. Otake // J. Antibiot. – 1983. – Vol. 36. – P. 457 – 458.
286. Nakagawa M. A. 4 – O – (β – D – Glycopyranosyl) – ϵ – rhodomycinone: a new microbial transformation product of rhodomycinone / M. A. Nakagawa, H. Kawai Y. Hayakawa, H. Seto, N. Otake // J. Antibiot. – 1985. – Vol. 38. – P. 1622 – 1624.
287. Nakagawa M. A. The structure of a new anthracycline, cinerubin X produced by a blocked mutant of *Streptomyces violaceo – chromogenes* / M. A. Nakagawa, K. Furihata, K. Adachi, H. Seto, N. Otake // J. Antibiot. – 1986. – Vol. 39. – P. 1178 – 1179.
288. Nettleton D. E. New antitumor antibiotics: musettamycin and marcellomycin from bohemiacid complex / D. E. Nettleton, W. T. Jr Bradner, J. A. Bush, A. B. Coon, J. E. Moseley, R. W. Myllymaki, F. A. O'Herron, R. H. Schreiber, A. L. Vulcano // J. Antibiot. – 1977. – Vol. 30. – P. 525 – 529.
289. Oki T. Microbial transformations of anthracycline antibiotics and development of new anthracyclines / N. Oki // Anthracycline Antibiotics. – 1984. – P. 75 – 96.
290. Oki T. Recent developments in the process improvement of production of antitumor anthracycline antibiotics / N. Oki // Advances in Biotechnological Processes. – 1984. – Vol. 3. – P. 163 – 196.
291. Oki T. Antitumor anthracycline antibiotics from microbial origins / N. Oki // Bioactive Molecules. – 1988. – Vol. III. – P. 95 – 119.
292. Oki T. New antitumor antibiotics, aclacinomycins A / N. Oki, Y. Matsuzawa, A. Yoshimoto, K. Numato, K. Kitamura, S. Hori, A. Takematsu, H. Umezawa, M. Ishizuka,

H. Noganawa, H. Suda, M. Hamada, T. Takeuchi // *J. Antibiot.* – 1975. – Vol. 28. – P. 830 – 834.

293. Oki T. Biosynthesis of anthracycline antibiotics by *Streptomyces galilaeus* / N. Oki, A. Yoshimoto, Y. Matsuzawa, T. Takeuchi, H. Umezawa // *J. Antibiot.* – 1980. – Vol. 33. – P. 1331 – 1340.

294. Oki T. Microbial conversion of daunomycin, carcinomycin I and feodomycin A to Adriamycin / N. Oki, Y. Takatsuki, H. Tobe, A. Yoshimoto, T. Takeuchi, H. Umezawa // *J. Antibiot.* – 1981. – Vol. 37. – P. 1229 – 1231.

295. Ollis W. D. Recent developments in the chemistry of natural phenolic compounds / W. D. Ollis, I. O. Sutherland // *Chemistry of Natural Products.* – 1961. – P. 212 – 256.

296. Ollis W. D. Incorporation of propionate in the biosynthesis of ϵ -pyrromycinone (rutilantinone) / W. D. Ollis, I. O. Sutherland, R. C. Codner, J. J. Gordon, G. A. Miller // *Proc. Chem. Soc. Lond.* – 1960. – P. 347 – 349.

297. Patelli B. Anticancer 4 – demethoxyanthracyclines / B. Patelli, L. Bernardki, F. Arcamone, A. Di Marco // *Ger. Patent 2,525,633* (July 29, 1976).

298. Paulick R. C. A ^{13}C nuclear magnetic resonance study of the biosynthesis of daunomycin from $^{13}\text{CH}_3^{13}\text{CO}_2\text{Na}$ / R. C. Paulick, M. L. Casey, H. W. Whitlock // *J. Am. Chem. Soc.* – 1976. – Vol. 98. – P. 3370 – 3371.

299. Penco S. Stereochemical requirements in the antitumor anthracyclines / S. Penco, F. Angelucci, A. Vigevani, E. Arlandini, F. Arcamone // *J. Antibiot.* – 1977. – Vol. 30. – P. 764 – 766.

300. Penco S. Compounds with antitumor action / S. Penco, F. Angelucci, F. Arcamone // *Belg. Patent 864,025* (Aug- 16, 1978): *CA 90* (1979) 23607.

301. Penco S. Synthesis of 10 – methoxy – daunorubicins and of 10(R) – methoxy – oxorubicin via opening of an oxirane intermediate / S. Penco, F. Gozzi, A. Vigevani, M. Ballabio, F. Arcamone // *Heterocycles.* – 1979. – Vol. 13. – P. 281 – 292.

302. Penco S. Stereospecific epoxidation of anthracyclines: a route to 8(R) – methoxy – daunomycinone / S. Penco, F. Angelucci, M. Ballabio, A. Vigevani, F. Arcamone // *Tetrahedron Lett.* – 1980. – Vol. 21. – P. 2253 – 2256.

303. Potmesil M. DNA topoisomerase II as an intracellular target in anthracycline treatment of cancer / M. Potmesil // Anthracycline and Anthracenedione-based Anticancer Agents, Bioactive Molecules. . – 1988 – Vol. III. – P. 432 – 459.
304. Pratt W. B. and Ruddon R. W. The Anticancer Drugs. Oxford University Press, Oxford. – 1979. – P. 119 – 127.
305. Richardson A. C. The synthesis of D – daunosamine N – benzoate / A. C. Richardson // Chem. Commun. – 1965. – P. 627 – 628.
306. Richle W. Die struktur des cinerubin B / W. Richle, E. K. Winkler, D. M. Hawley, M. Dobler, W. Keller – Schierlein // Helv. Chim. Acta. – 1972. – Vol. 55. – P. 467 – 471.
307. Richle W. Stoffwechsel – produkte von mikroorganismen 104. Die struktur des cinerubins B / W. Richle, E. K. Winkler, D. M. Hawley, M. Dobler, W. Koller – Schierlein // Helv. Chim. – 1972. – Vol. 55. – P. 467 – 480.
308. Skipper H. E. A manual on quantitative drug evaluation on experimental tumor systems / H. E. Skipper, L. H. Schmidt // Cancer Chemother. Rep. – 1962. – Vol. 17. – P. 1 – 178.
309. Smith B. Damage to the intrinsic cardiac neurons by ribidomycin (daunorubicin) / B. Smith // Br. Heart J. – 1969. – Vol. 31. – P. 607 – 609.
310. Sobol M. M. In vitro evidence for direct complexation of ADR – 529/ICRF – 187 [(+) –1, 2 – bis – (3, 5 – dioxopiperazin – 1 – yl) propane] onto an existing ferric – anthracycline complex / M. M. Sobol, R. G. Amict, M. D. Green // Molec. Pharmac. – 1992. – Vol. 41. – P. 8 – 16.
311. Takanashi S. New adriamycin (A) and daunorubicin (D) metabolites in human urine / S. Takanashi, N. R. Bachur // Proc. Am. Ass. Cancer Res. – 1974. – Vol. 15. – P. 76.
312. Takanashi S. Adriamycin metabolism in man. Evidence from urinary metabolites / S. Takanashi, N. R. Bachur // Drug Metab. Disp. – 1976. – Vol. 4. – P. 79 – 87.
313. Thompson R. H. Naturally Occurring Quinones. Academic Press, London. – 1971. – P. 1192.

314. Tobe H. New anthracyclinone metabolites from two blocked mutants of *Streptomyces galilaeus* MA144 – M1 / H. Tobe, A. Yoshimoto, T. Ishikura, H. Naganawa, T. Takeuchi, H. Umezawa // *J. Antibiot.* – 1982. – Vol. 35. – P. 1641 – 1645.
315. Tong L. 5 – Imino – daunorubicin reduced cardiotoxic properties in an antitumor anthracycline / L. Tong, D. W. Henry, E. M. Acton // *J. Med. Chem.* – 1979. – Vol. 22. – P. 36 – 39.
316. Vanek Z. Biogenesis of linear tri- and tetracyclic oligopeptides and their glycosides / Z. Vanek, J. Tax, J. Cudlin, M. Blumaverova, N. Steinerova, J. Mateju, I. Komersova, K. Stajner // *Second International Symposium on the Genetics of Industrial Micro – Organisms.* Academic Press, New York. – 1976. – P. 473 – 495.
317. Vanek Z. Anthracyclines / Z. Vanek, I. Komersova, P. Sedmuar, J. Vokoun // *Folia Microbiol.* – 1977. – Vol. 22. – P. 139 – 159.
318. Wagner C. Microbial transformations of alkanolic acid, a potential early intermediate in the biosynthesis of anthracyclines / C. Wagner, K. Eckardt, G. Schumann, W. Ihn, D. Tresselt // *J. Antibiot.* – 1984. – Vol. 37. – P. 691 – 692.
319. Wiley P. F. Isolation, characterization and degradation of nogalamycin / P. F. Wiley, F. A. MacKellar, E. L. Caron, R. B. Kelly // *Tetrahedron Lett.* – 1968. – Vol. 4. – P. 663 – 668.
320. Wiley P. F. The structure of nogalamycin / P. F. Wiley, R. B. Kelly, E. L. Caron, V. H. Wiley, J. H. Johnson, F. A. MacKellar, S. A. Mizesak // *J. Am. Chem. Soc.* – 1977. – Vol. 99. – P. 542 – 549.
321. Wilson D. W. Structure – activity relationship of daunorubicin and its peptide derivatives / D. W. Wilson, D. Grier, R. Reimer, J. D. Bauman, J. F. Preston, E. J. Gabbay // *J. Med. Chem.* – 1976. – Vol. 49. – P. 381 – 384.
322. Wong C. M. Synthetic studies of hydro – naphthacene antibiotics I. The synthesis of 4 – demethoxy – 7 – O – methyl caenomycinone / C. M. Wong, D. Popien, R. Schwenk, J. TeRoa // *Can. J. Chem.* – 1971. – Vol. 49. – P. 2712 – 2718.

323. Wong C. M. Synthetic studies of hydronaphthacenic antibiotics II. Total synthesis of daunomycinone / C. M. Wong, R. Schwenk, D. Popien, T. – L. Ho // *Can. J. Chem.* – 1973. – Vol. 51. – P. 466 – 467.
324. Yamamoto K. Antitumor activity of some derivatives of daunorubicin at the amino and methyl ketone functions / K. Yamamoto, E. M. Acton, D. W. Henry // *J. Med. Chem.* – 1972. – Vol. 15. – P. 872 – 875.
325. Yoshimoto A. Intensely potent anthracycline antibiotic oxaunomycin produced by a blocked mutant of the daunorubicin – producing microorganism / A. Yoshimoto, S. Fujii, O. Tohdo, K. Kubo, T. Ishikura, H. Naganawa, T. Sawa, T. Takeuchi, H. Umezawa // *J. Antibiot.* – 1986. – Vol. 39. – P. 902 – 909.
326. Baqi Y. Efficient and mild deamination procedure for 1 – aminoanthraquinones yielding a diverse library of novel derivatives with potential biological activity / Y. Baqi, C. E. Muller // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – Vol. 53. – P. 6739 – 6742.
327. Ui H. Selective and potent in vitro antimalarial activities found in four microbial metabolites / H. Ui, A. Ishiyama, H. Sekiguchi, M. Namatame, A. Nishihara, Y. Takahashi, K. Shiomi, K. Otoguro, S. Omura // *J. Antibiot.* – 2007. – Vol. 60, № 3. – P. 220 – 222.
328. Zhao P. DNA binding and photocleavage properties of a novel cationic porphyrin – anthraquinone hybrid / P. Zhao, L. C. Xu, J. W. Huang, K. C. Zheng, J. Liu, H. C. Yu, L. N. Ji // *Biophys. Chem.* – 2008. – Vol. 134. – P. 72 – 83.
329. Gholivand M. B. DNA – binding study of anthraquinone derivatives using chemometrics methods / M. B. Gholivand, S. Kashanian, H. Peyman, H. Roshanfekar // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46. – P. 2630 – 2638.
330. Gouda M. A. Synthesis and antimicrobial of new anthraquinone derivatives incorporating pyrazole moiety / M. A. Gouda, M. A. Berghot, A. I. Shoeib, A. M. Khalil // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45. – P. 1843 – 1848.
331. Di Salvo A. Synthesis, cytotoxicity and DNA binding of oxoazabeno[de]anthracenes derivatives in colon cancer Caco – 2 cells / A. Di Salvo, P. Dugois, D. Tandeo, M. Peltekian, P. Kong Thoo Lin // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 69. – P. 754 – 761.

332. Li N. Interaction of anticancer drug mitoxantrone with DNA analyzed by electrochemical and spectroscopic methods / N. Li, Y. Ma, C. Yang, L. Guo, X. Yang // *Biophys. Chem.* – 2005. – Vol. 116. – P. 199 – 205.
333. Hsin L. – W. Synthesis, DNA binding, and cytotoxicity of 1, 4 – bis(2 – amino – ethylamino)anthraquinone – amino acid conjugates / L. W. Hsin, H. P. Wang, P. H. Kao, O. Lee, W. R. Chen, H. W. Chen, J. H. Guh, Y. L. Chan, C. P. His, M. S. Yang, T. K. Li, C. H. Lee // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16. – P. 1006 – 1014.
334. Huang H. S. Structure – based desing and synthesis of regioisomeric disubstituted aminoanthraquinone derivatives as potential anticancer agents / H. S. Huang, H. F. Chiu, P. F. Yeh, C. L. Yuan // *Helv. Chim. Acta.* – 2004. – Vol. 87. – P. 999 – 1006.
335. Giles G. I. Solid phase synthesis of anthraquinone peptides and their evaluation as topoisomerase I inhibitors / G. I. Giles, R. P. Sharma // *J. Peptide Sci.* – 2005. – Vol. 11. – P. 417 – 423.
336. Almutairi M. S. Synthesis, docking and biological activities of novel hybrids celecoxib and anthraquinone analogs as potent cytotoxic agents / M. S. Almutairi, G. H. Hegazy, M. E. Haiba, H. I. Ali, N. M. Khalifa, A. M. Soliman // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – Vol. 15. – P. 22580 – 22603.
337. Mohd Nor S. M. Synthesis of new cytotoxic aminoanthraquinone derivatives via nucleophilic substitution reactions / S. M. Mohd Nor, M. A. Hj Md Sukari, S. S. S. Abd. Azziz, H. Alimon, S. F. Juhan // *Molecules.* – 2013. – Vol. 18. – P. 8046 – 8062.
338. Сабадах О. П. Синтез амінокислотних похідних 9, 10 – антрахінону / О. П. Сабадах, А. Р. Рев'юк, Т. М. Тарас // Збірка тез доповідей Першої всеукраїнської наукової конференції студентів, аспірантів і молодих вчених «Хімічні проблеми сьогодення». – Донецьк, 27 – 29 березня 2007 – Донецьк: ДонНУ, – 2007. – С.80.
339. Сабадах О. П. Синтез β – антрахінонфосфонової кислоти / О. П. Сабадах, А. Р. Рев'юк, О. І. Братчук, Т. М. Тарас // Матеріали VI Всеукраїнської конференції молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії, м. Харків 3 – 6 червня 2008 р. – Харків. – 2008 – С.88

340. Сабадах О. П. Особливості реакцій діазотування похідних аміноантрахінону / О. П. Сабадах, Л. М. Заяць, Є. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас // Матеріали XII наукової конференції «Львівські хімічні читання 2009», м. Львів 1 – 4 червня 2009 р. – Львів. – 2009 – С. 81.
341. Сабадах О. П. Реакції тетрафторборату – 9, 10 – антрахінон – 1 – діазонію з амінокислотами / О. П. Сабадах, Є. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас // Збірка тез доповідей Четвертої Всеукраїнської наукової конференції студентів, аспірантів і молодих вчених «Хімічні проблеми сьогодення», м. Донецьк 16 – 18 березня 2010 р. – Донецьк: «Ноулідж», – 2010 – С.145.
342. Сабадах О. П. Реакції тетрафторборату – 9, 10 – антрахінон – 1 – діазонію з ароматичними амінами / О. П. Сабадах, Є. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас // Збірка тез доповідей Одинадцятої Всеукраїнської наукової конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» м. Київ 19 – 21 травня 2010 р. – Київ: Київський національний університет ім. Т. Шевченка – 2010 – С. 85
343. Сабадах О. П. Реакційна здатність 9, 10 – діоксо – 9, 10 – дигідроантрацен – 1 – діазоній катіону / О. П. Сабадах, Є. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас // Збірка тез доповідей XXII Української конференції з органічної хімії м. Ужгород, 20 – 25 вересня 2010 р. – Ужгород: «Патент». – 2010 – С. 125.
344. Сабадах О. П. Одержання 4 – бром – 1 – антрахінонфосфонової кислоти / О. П. Сабадах, Є. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас // Збірка тез доповідей Дванадцятої Всеукраїнської наукової конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» м. Київ 19 – 21 травня 2011 р. – Київ: Київський національний університет ім. Т. Шевченка – 2011 – С. 85.
345. Сабадах О. П. Вплив середовища в реакціях N – азосполучення антрахінон – діазоній катіону / О. П. Сабадах, Д. М. Галярник, Є. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас // Збірка тез доповідей Чотирнадцятої Міжнародної конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» м. Київ 15 – 17 травня 2013 р. – Київ: Київський національний університет ім. Т. Шевченка – 2013 – С. 78.

346. Сабадах О. П. Синтез циклічних похідних 1 – аміно – 9, 10 – антрахінону / О. П. Сабадах, Ю. І. Дейчаківський, Є. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас // Збірка тез доповідей Чотирнадцятої Міжнародної конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» м. Київ 15 – 17 травня 2013 р. – Київ: Київський національний університет ім. Т. Шевченка – 2013 – С. 87.
347. Сабадах О. П. Протийони 9, 10 – антрахінон – діазоній катіону в реакціях N – азосполучення / О. П. Сабадах, Є. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас, В. П. Новіков // Матеріали XXIII Української конференції з органічної хімії (Чернівці 16 – 20 вересня 2013 р.) – Чернівці: Чернівецький нац. Ун– т. – 2013 – С. 378.
348. Сабадах О. П. Поведінка антрахінон – діазоній катіону в реакціях N – азосполучення / О. П. Сабадах, Є. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас // Вісник національн. Ун-ту «Львівська політехніка». – Вид – во Львів. Держ. Ун – ту “Вища школа”, – 2012. – № 726. – С. 134 – 137.
349. Сабадах О. П. Вплив аніонів та середовища на реакцію азосполучення 9, 10 – антрахінон – діазоній катіону / О. П. Сабадах, Є. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас // Вісник національн. Ун-ту «Львівська політехніка». – Вид – во Львів. Держ. Ун – ту “Вища школа”, – 2013. – № 761. – С. 158 – 162.
350. Сабадах О. П. Підбір умов синтезу триазенів антрахінонового ряду / О. П. Сабадах, Є. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас // Вісник національн. Ун-ту «Львівська політехніка». – Вид – во Львів. Держ. Ун – ту “Вища школа”, – 2014. – № 787. – С. 249 – 253.
351. Сабадах О. П. Синтез триазеновых производных 9, 10 – антрахинона / О. П. Сабадах, Е. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас, В. П. Новиков // Журнал органической химии. – Т.51, № 2. – 2015. – С. 287 – 288.
352. Sabadakh O. P. The application of anthraquinone – based triazenes as equivalents of diazonium salts in reaction with methylene active compounds / O. Sabadakh, A. Lozynskyi, E. Luchkevych, T. Taras, R. Vynnytska, O. Karpenko, V. Novikov, R. Lesyk // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2018. – Vol. 193, №7. – P. 409 – 414.

353. Сабадах О. П. Амінокислотні похідні 9, 10-антрахінону. Їх синтез та дослідження / О. П. Сабадах, Л. Д. Болібрух, Т. М. Тарас // Вісник національн. Ун-ту «Львівська політехніка». – Вид-во Львів. Держ. Ун –ту “Вища школа”, – 2007. – № 590. – С.88 – 91.
354. Сабадах О. П. Синтез потенційно біологічно активних сполук на основі похідних 9, 10 – антрахінону / О. П. Сабадах, М. З. Федорів, О. З. Комаровська – Порохнявець, Т. М. Тарас // Вісник національн. Ун –ту «Львівська політехніка». – Вид – во Львів. Держ. Ун – ту “Вища школа”, – 2008. –№ 622. – С.47–50.
355. Sabadakh O. P. Computer prediction of biological activity of derivatives of 9, 10 – antrachinone / O. P. Sabadakh, E. R. Luchkevych, O. Z. Komarovska – Porohnjavets, T. M. Taras // Збірка тез доповідей 4th International symposium « Methods and Applications of Computational Chemistry ». Lviv, Ukraine, 28 June – 2 July 2011. – P. 149.
356. Sabadah O. P. Synthesis of bio – active triazenes on the basis of 9, 10 – antraquinone derivatives with heterocyclic fragments / O. P. Sabadakh, E. R. Luchkevych, T. M. Taras, V. P. Novikov // 6th International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles CNCH – 2012. 12th – 16th November, 2012, Kharkiv, Ukraine Book of Abstracts. – Kharkiv, Ekskluziv Publ., – 2012. – P. 93.
357. Gescher A. The metabolism of triazene antitumor drugs / A. Gescher, M. D. Threadgill // Pharmacol. Ther. – 1987. – Vol. 32. – P. 191 – 205.
358. Havrylyuk D. Synthesis of novel thiazolone – based compounds containing pyrazoline moiety and evaluation of their anticancer activity. / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko, L. Zaprutko, A. Gzella, R. Lesyk // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 44. – P. 1396 – 1404.
359. Vicini P. Synthesis and antimicrobial activity of novel 2 – thiazolyylimino – 5 – arylidene – 4 – thiazolidinones / P. Vicini, A. Geronikaki, K. Anastasia, M. Incerti, F. Zani // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – Vol. 14. – P. 3859 – 3864.
360. Kurbatov S. V. Synthesis and antiviral activity of bis – spirocyclic derivatives of rhodanine / S. V. Kurbatov, V. V. Zarubaeв, L. A. Karpinskaya, A. A. Shvets, M. E.

- Kletsy, O. N. Burov, P. G. Morozov, O. I. Kiselev, V. I. Minkin // *Russ. Chem. Bull.* – 2014. – Vol. 63. – P. 1130 – 1136.
361. Lozynskyi A. Synthesis, anticancer and antiviral activities of novel thiopyrano [2, 3 – d] thiazole – 6 – carbaldehydes / A. Lozynskyi, S. Golota, B. Zimenkovsky, D. Atamanyuk, A. Gzella, R. Lesyk // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2016. – Vol. 191. – P. 1245 – 1249.
362. Ottana R. 5 – Arylidene – 2 – imino – 4 – thiazolidinones: Design and synthesis of novel anti – inflammatory agents / R. Ottana, R. Maccari, M. L. Barreca, G. Bruno, A. Rotondo, A. Rossi, G. Chiricosta, R. Di Paola, L. Sautedin, S. Cuzzocrea // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 13. – P. 4243 – 4252.
363. Stasevych M. V. Convenient synthesis of 1 – hydrazinylanthracene – 9, 10 – diones / M. V. Stasevych, V. I. Zvarych, V. V. Lunin, M. V. Vovk, V. P. Novikov // *Russian Journal of Organic Chemistry.* – 2017. – Vol. 53. – P. 468 – 469.
364. Stasevych M. V. Synthesis of pyrazole and tetrazole derivatives of 9, 10 – anthraquinonylhydrazones / M. V. Stasevych, V. I. Zvarych, V. V. Lunin, S. V. Khomyak, M. V. Vovk, V. P. Novikov // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – 2017. – Vol. 53(8). – P. 927 – 929.
365. Кирби А. Органическая химия фосфора / А. Кирби, С. Чорен // М.: Мир. – 1972. – С. 404.
366. Der Veken P. V. Irreversible inhibition of dipeptidyl peptidase by dipeptide – derived diaryl phosphonates // P. V. Der Veken, A. Soroka, I. Brandt // *J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 50(23). – P. 5568 – 5570.
367. Kreneerov M. Ester prodrugs of cyclic 1 – (s) – [3 – hydroxy – 2 – (phosphonomethoxy) propyl] – 5 – aracytosine: synthesis and antiviral activity / M. Kreneerov, A. Hol, R. Pohl // *J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 50(23). – P. 5765 – 5772.
368. Clark M. K. Synthesis, biochemical and cellular evaluation of farnesyl monophosphate prodrugs as farnesyltransferase inhibitors / M. K. Clark, S. A. Scott, J. Wojtkowiak // *J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 50(14). – P. 3274 – 3282.

369. Сабадах О. П. Синтез антрахінонфосфонових кислот / О. П. Сабадах, А. Р. Рев'юк, Т. М. Тарас, Л. Д. Болібрux // Вісник національн. Ун-ту «Львівська політехніка». – Вид-во Львів. Держ. Ун –ту “Вища школа”, – 2008. – № 609. – С.145 – 147.
370. Електронний ресурс PASS (Prediction of activity spectra for substances). – Режим доступу до ресурсу : [http:// www.ibmh.msk.su/PASS](http://www.ibmh.msk.su/PASS)
371. Електронний ресурс MNA (Mulilevel neighbourhoods of atoms). – Режим доступу до ресурсу : <http://www.mch1.chem.msu.su/rus/publ/Poroykov/welcome.html>
372. Tollman P. et al. A Revolution in R&D. How Genomics and Genetics are Transforming the Biopharmaceutical Industry, The Boston Consulting Group (2001)
373. Schulz–Gasch Tanja. Binding site characteristics in structure – based virtual screening: evaluation of current docking tools / Tanja Schulz–Gasch, Martin Stahl // Journal of Molecular Modeling. – 2002. – Vol. 9, №1. – P.47 – 57.
374. Schulz–Gasch Tanja. Scoring functions for protein – ligand interactions: a critical perspective / Tanja Schulz–Gasch, Martin Stahl // Drug Discovery Today: Technologies. – 2004. – Vol. 1, № 4. – P. 231 – 239.
375. Cummings M. D. Comparison of automated docking programs as virtual screening tools / M. D. Cummings, R. L. DesJarlais, A. C. Gibbs [et al.] // J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 48, № 4. – P. 962 – 976.
376. Електронний ресурс PDB. – Режим доступу до ресурсу : [http:// www.resb.org](http://www.resb.org)
377. Електронний ресурс Hyper Chem 7,5. – Режим доступу до ресурсу : [http:// www.hyper.com](http://www.hyper.com)
378. Baxter C. A. New approach to molecular docking and its application to virtual screening of chemical databases / C. A. Baxter, C. W. Murray, B. Waszkowycz [et al.] // J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 2000. – Vol. 40. – P. 254 – 262.
379. Bleicher K. H. Hit and lead generation: beyond high throughput screening / K. H. Bleicher et al.] // Nat. Rev. Drug Discov. – 2003. – № 2. – P. 369 – 378.

380. Interactions between morpholinyl anthracyclines and DNA. The crystal structure of a morpholino doxorubicin bound to d(CGTCAG) / Cirilli, F. Vachechi, G. Ughetto [et al.] // *J. Mol. Biol.* – 1993. – № 230. – P. 878 – 889.
381. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М. Л. Беленький // Л.: Гостмедиздам. – 1963. – С. 152.
382. Методичні рекомендації Доклінічні дослідження лікарських засобів / за редакцією О. В. Стефанова // К. – 2001. – С. 527.
383. Сидоров К. К. Токсикология новых промышленных веществ / К. К. Сидоров // М.: Медицина. – 1973. – Вып. 13. – С. 257.
384. Закон України «Про захист тварин від жорсткого поводження» від 15.12.2009 р.
385. Лакин Г. Ф. Биометрия: Учебное пособие для биологических специальностей вузов / Г. Ф. Лакин // М.: Высш. Школа. – 1980. – С. 293.
386. Мосула М. З. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия) / Под ред. с проф. И. В. Саноцкого // М.: Мед. – 1970. – С. 206.
387. Навашин С. М. Рациональная антибиотикотерапия (справочник) / С. М. Навашин, И. П. Фомина // М.: Медицина. – 1982. – С. 496.
388. Hodge H. C. Tabulation of toxicity classes / H. C. Hodge, J. H. Sterner // *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* – 1949. – №10. – P.93 – 98.
389. Lagunin A. QSAR modelling of rat acute toxicity on the basis of PASS prediction / A. Lagunin, A. Zakharov, D. Filimonov, V. Poroikov // *Molecular Informatics.* – 2011. – Vol. 30(2 – 3). – P. 241 – 250.
390. Электронный ресурс GUSAR/AcuToxPredict. – Режим доступа до ресурсу : <http://www.pharmaexpert.ru>
391. Boyd M. R. Some practical considerations and applications of the national cancer institute in vitro anticancer drug discovery screen / M. R. Boyd, K. D. Paull // *Drug Dev. Res.* – 1995. – Vol. 34. – P. 91 – 109.
392. Shoemaker R. H. The NCI 60 human tumour cell line anticancer drug screen / R. H. Shoemaker // *Nat. Rev. Cancer.* – 2006. – Vol. 6. – P. 813 – 823.

393. Monks A. Feasibility of a High-Flux Anticancer Drug Screen Using a Diverse Panel of Cultured Human Tumor Cell Lines / A. Monks, D. Scudiero, P. Skehan, R. Shoemaker, K. Paull, D. Vistica, C. Hose, J. Langley, P. Cronise, A. Vaigro – Wolff // J. Nat. Cancer Inst. – 1991. – Vol. 83. – P. 757 – 766.
394. French K. J. Discovery and evaluation of inhibitors of human sphingosine kinase / K. J. French, R. S. Schrecengost, B. D. Lee, Y. Zhuang, S. N. Smith, J. L. Eberly, J. K. Yun, C. D. Smith // Cancer Res. – 2003. – Vol. 63. – P. 5962 – 5969.
395. N. S. Cutshall Rhodanine derivatives as inhibitors of JSP – 1 / N. S. Cutshall, C. O’Day, M. Prezhdo // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2005. – Vol. 15. – P. 3374 – 3379.
396. Thomson R. H. Naturally occurring quinones, second edition / R.H. Thomson // Academic Press, London and New York. – 1971.
397. H. Zollinger. Diazo Chemistry I: Aromatic and Heteroaromatic Compounds. – Weinheim – New York – Basel – Cambridge – Tokyo., 1994. – 475 p.

ДОДАТКИ

| | |
|---|-----|
| 1. Додаток А. Акти впровадження..... | 148 |
| 2. Додаток Б. Спектри синтезованих сполук..... | 153 |
| 3. Додаток В. Прогнозована біологічна активність синтезованих сполук..... | 163 |
| 4. Додаток Г. Акт дослідження протитуберкульозної активності..... | 202 |

Додаток А

Затверджую

Проректор з наукової роботи
ДВНЗ «Українського державного
хіміко-технологічного університету»
д.х.н. професор Харченко О.В.

«

2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1 **Назва пропозиції для впровадження:**

«Біологічна активність гетероциклічних похідних триазенів антрахінону»

2 **Установа, її адреса, виконавець:**

ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника»
здобувач наукового ступеня к.х.н. Сабадах О.П.

3 **Джерела інформації:**

- 1 Патент 59328 Україна, МПК 2011.01 C07C 245/00 Спосіб отримання триазенів ряду 9, 10 – антрахінону О. П. Сабадах, М Г Мокляк, С Р Лучкевич, Т М. Тарас, В. М. Луцишин, І В Оленюк.
- 2 Синтез триазенів на основі похідних 9, 10 – антрахінону О. П. Сабадах, С. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас Вісник національн. Ун – ту « Львівська політехніка», Львів. – 2010. – № 667 – С.144 – 146.
- 3 Синтез триазеновых производных 9, 10 – антрахинона О. П. Сабадах, Е. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас, В. П. Новиков Журнал органической химии – Т.51, № 2. – 2015 – С. 287 – 288.

4. **Впроваджено:** у науково-дослідний процес ДВНЗ «Українського державного хіміко-технологічного університету»

5 **Термін впровадження:** 2017р.

6. **Ефективність впровадження:** використання розробки показало, що ефективність, впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелі інформації. Результати наукових досліджень використовуються у науковій роботі та навчальному процесі кафедри.

7 **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Доцент кафедри технології органічних речовин та фармацевтичних препаратів,
к.х.н., доцент

Кисельов В В



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи
Національного фармацевтичного університету
д-р фарм.н., професор Т.В. Крутьких

» _____ 2017 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1 "Синтез та властивості триазенів 9,10-антрацендіону і його похідних та біологічна активність синтезованих сполук"
(назва пропозиції для впровадження)

2. ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника»
Автори: Сабадах О.П., Тарас Т.М.
(установа-розробник, адреса, П.І.Б. авторів)

3 Джерело інформації:

1 Синтез триазеновых производных 9, 10 – антрахинона О. П. Сабадах, Е. Р Лучкевич, Т. М. Тарас, В. П. Новиков Журнал органической химии. – Т.51, № 2. – 2015 – С. 287 – 288.

2. The application of anthraquinone – based triazenes as equivalents of diazonium salts in reaction with methylene active compounds O. Sabadakh, A. Lozynskiy, E. Luchkevych, T. Taras, R. Vynnytska, O. Karpenko, V. Novikov, R. Lesyk Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2018.
(назва, рік видання, вихідні дані, тощо)

4. Рекомендовано впровадити: до використання у науковій роботі НФаУ
(назва закладу)

5 Термін впровадження: 2017 р.

6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

| Показники | За даними | |
|---|-------------|-------------------------|
| | Розробників | Установи, що впроваджує |
| Серед досліджуваних сполук виявлено високоактивні антибактерициди, фунгіциди та протипухлинні засоби, які запропоновано для проведення подальших біологічних досліджень. Фрагменти роботи випробувані у науковому процесі кафедри, а одержані результати можуть бути використані у методології подальшого цілеспрямованого пошуку нових високоактивних протимікробних сполук. | | |

7 Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри промислової фармації,
доктор фармацевтичних наук, професор

С.В. Гладух

Додаток А



Затверджую
Проректор з наукової роботи
ДВНЗ «Прикарпатський національний
університет імені Василя Стефаника»
д-р.н. професор Загороднюк А.В.

2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:**

«Синтез, властивості та біологічна активність триазенів 9,10-антрацендіону і його похідних»

2. **Установа, її адреса, виконавець:**

ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника» здобувач наукового ступеня к.х.н. Сабадах О.П.

3. **Джерела інформації:**

1. Патент 59328 Україна, МПК 2011.01 C07C 245/00 Спосіб отримання триазенів ряду 9, 10 – антрахінону / О. П. Сабадах, М. Г. Мокляк, Є. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас, В. М. Луцишин, І. В. Оленюк.
2. Синтез триазеновых производных 9, 10 – антрахинона / О. П. Сабадах, Е. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас, В. П. Новиков // Журнал органической химии. – Т.51, № 2. – 2015. – С. 287 – 288.
3. The application of anthraquinone – based triazenes as equivalents of diazonium salts in reaction with methylene active compounds / O. Sabadakh, A. Lozynskyi, E. Luchkevych, T. Taras, R. Vynnytska, O. Karpenko, V. Novikov, R. Lesyk // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – V. 193. – 2018. – P. 409 – 414.

4. **Впроваджено:** у навчальний процес кафедри хімії середовища та хімічної освіти під час викладання дисциплін “Методи органічного синтезу”, “Хімія барвників”, “Стратегія і тактика хімічного синтезу” в лекційному курсі та лабораторному практикумі.

5. **Термін впровадження:** 2018 р.

6. **Ефективність впровадження:** використання розробки показало, що ефективність, впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелі інформації. Результати наукових досліджень використовуються у навчальному процесі та науковій роботі кафедри з метою розширення галузі використання синтезованих сполук.



Додаток А

Затверджую
Проректор з наукової роботи
Львівського національного
медичного університету імені
Данила Галицького
д.мед.н., проф. Наконечний А.Й.



« 7 » _____ 2017р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження:

"Синтез та властивості триазенів 9,10-антрацендіону і його похідних та біологічна активність синтезованих сполук"

2. Установа, її адреса, виконавець:

ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника» здобував
наукового ступеня к.х.н. Сабадах О.П.

3. Джерела інформації:

- The application of anthraquinone – based triazenes as equivalents of diazonium salts in reaction with methylene active compounds / O. Sabadakh, A. Lozynskyi, E. Luchkevych, T. Taras, R. Vynnytska, O. Karpenko, V. Novikov, R. Lesyk // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2018.
- Вплив аніонів та середовища на реакцію азосполучення 9, 10 – антрахінон – діазоній катіону / О.П. Сабадах, Є.Р. Лучкевич, Т.М. Тарас // Вісник національн. Ун-ту «Львівська політехніка», Львів. – 2013. – № 761. – С. 158 – 162.
- Підбір умов синтезу триазенів антрахінонового ряду / О.П. Сабадах, Є.Р. Лучкевич, Т.М. Тарас // Вісник національн. Ун-ту «Львівська політехніка», Львів. – 2014. – № 787. – С. 249 – 253.

4. Впроваджено: у науковий процес кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

5. Термін впровадження: 2017 р.

6. Ефективність впровадження: використання розробки показало, що серед досліджуваних сполук виявлено речовини з вираженою протимікробною дією.

7. Зауваження, пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармацевтичної,
органічної і біоорганічної хімії,
доктор фармацевтичних наук, професор



Лесик Р.Б.

Додаток Б

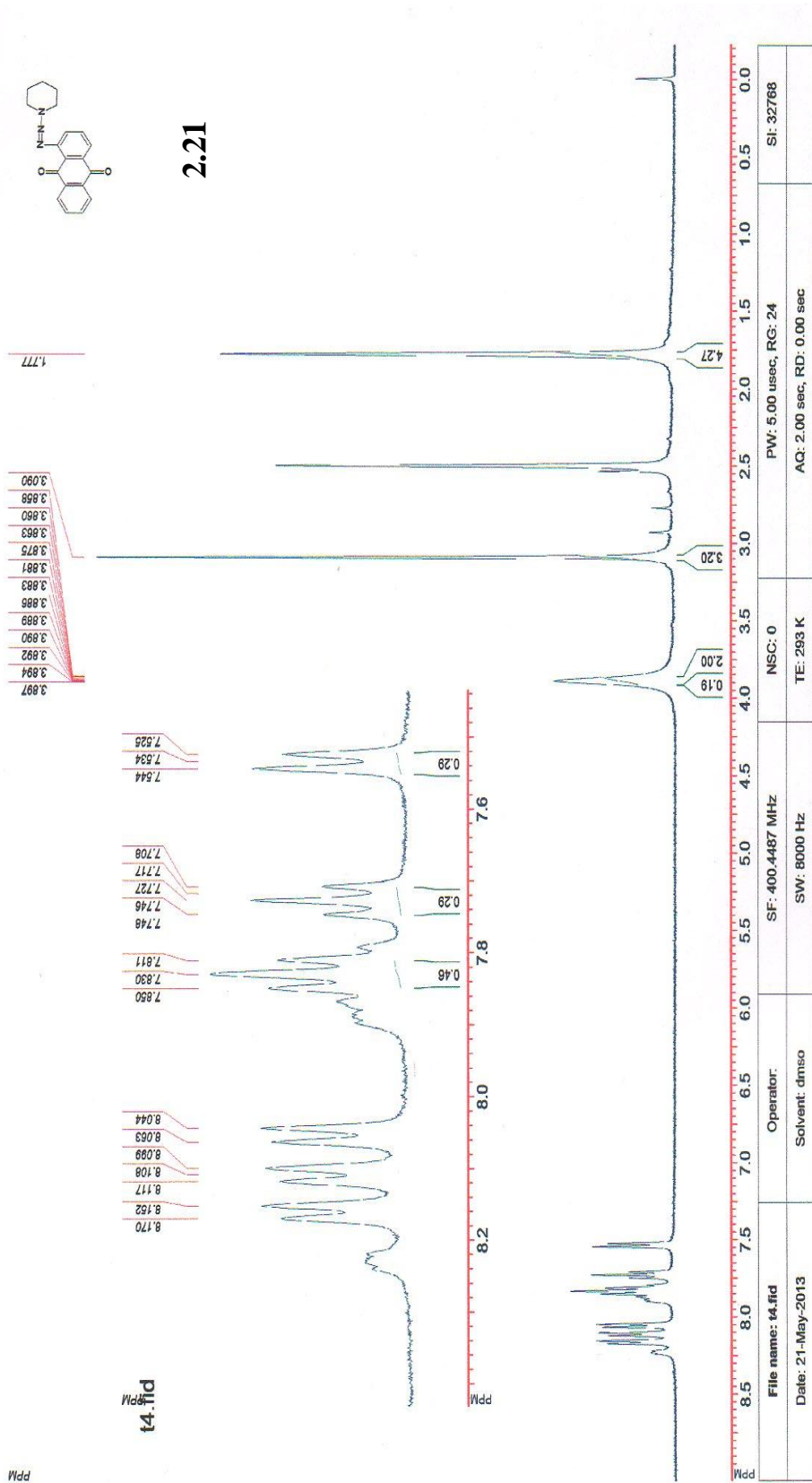
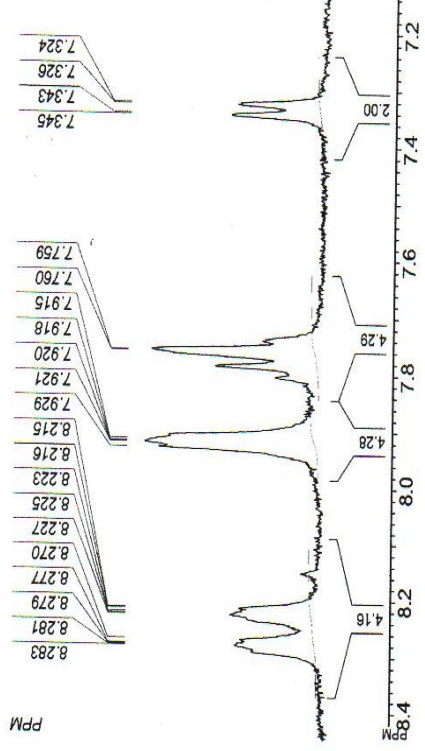


Рис. 1. Спектр ^1H ЯМР 1-(піперидин-1-ілдіазеніл)антрацен-9,10-діону 2.21

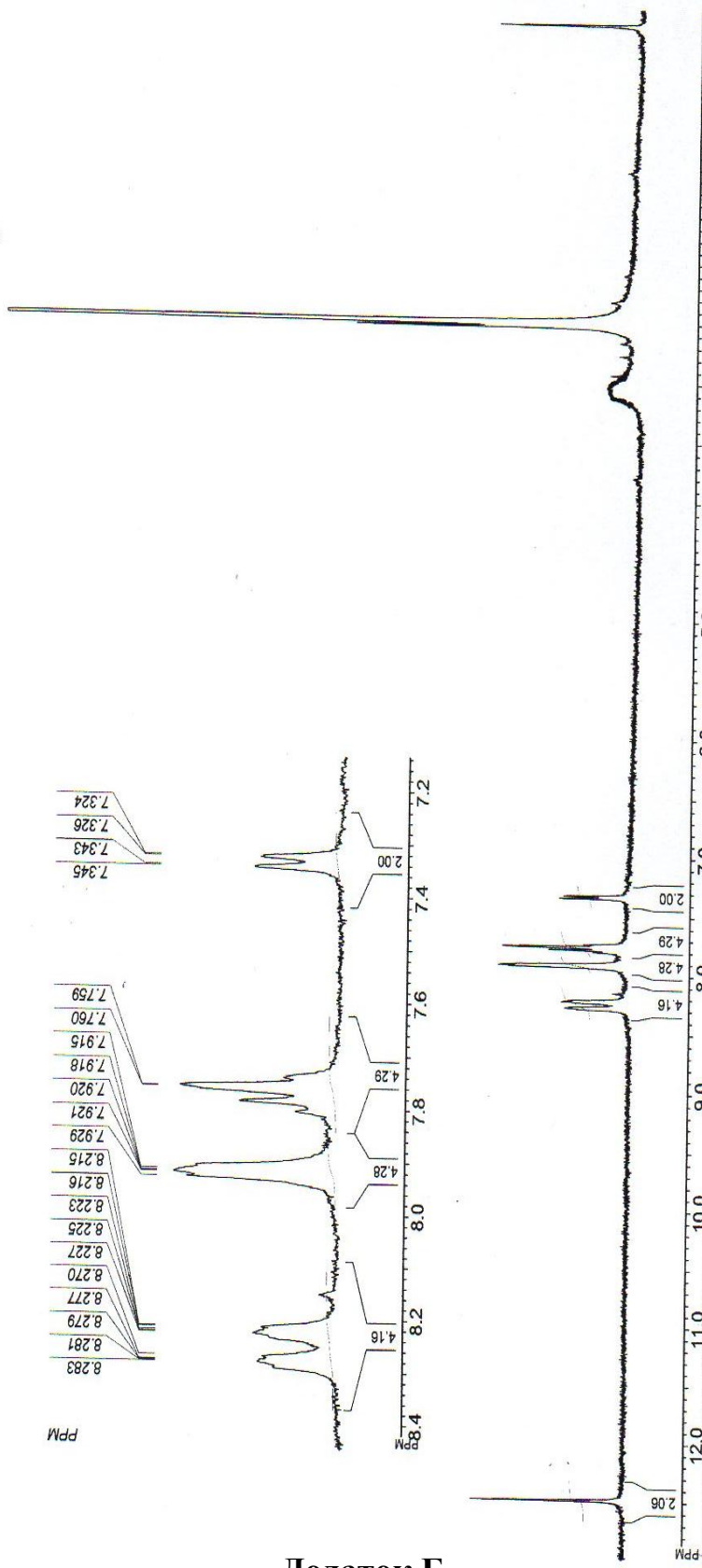
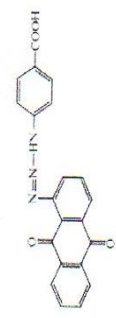
Додаток Б

ppm
12.487

8.283
8.281
8.279
8.277
8.270
8.227
8.225
8.223
8.216
8.215
7.929
7.921
7.920
7.918
7.915
7.760
7.759
7.345
7.343
7.326
7.324



Додаток Б



| | | | | |
|---------------|-------------------|------------------|---------|----------------------|
| File name: 13 | Owner: | SF: 400.4487 MHz | NS: | SI: 65536, TD: 32022 |
| Date: | Solvent: "DMSO-d6 | SW: 8000 | TE: 293 | |

Рис. 2. Спектр ¹H ЯМР 1-(морфолинодіазеніл)антрацен-9,10-діону **2.19**

2.15

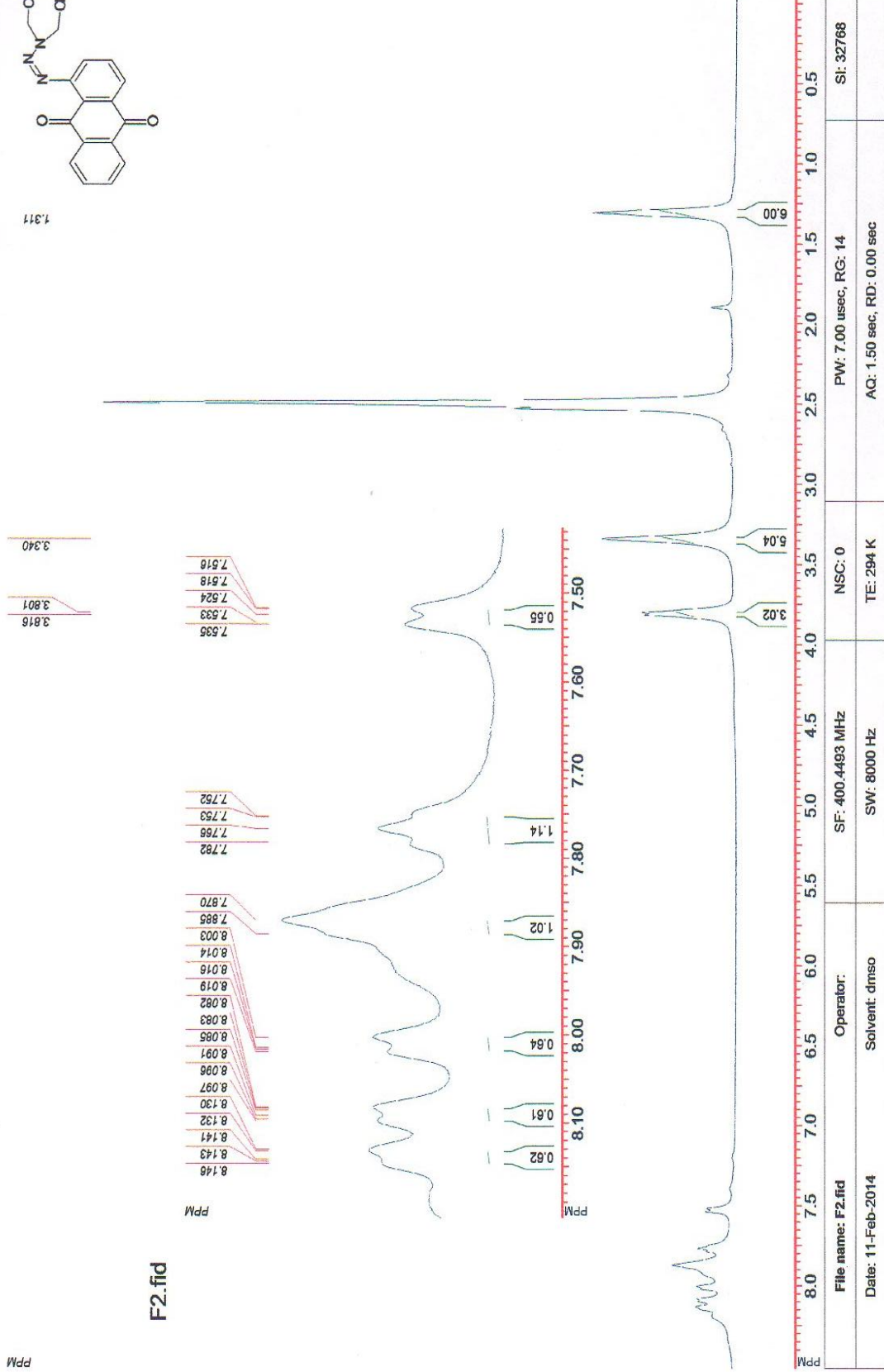
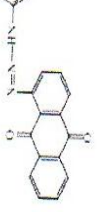


Рис. 3. Спектр ¹H ЯМР 4-(3-(9,10-діоксо-9,10-дигідрантрацен-1-іл)тріаз-2-ен-1-іл)бензойної кислоти **2.15**

Додаток Б

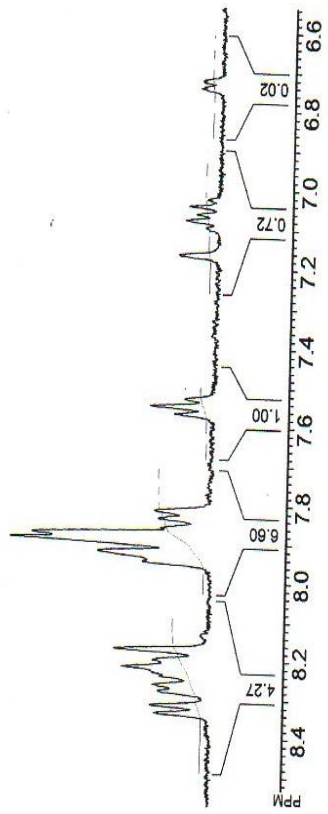
2.25



PPM

| |
|-------|
| 8.336 |
| 8.319 |
| 8.318 |
| 8.284 |
| 8.282 |
| 8.279 |
| 8.265 |
| 8.220 |
| 8.174 |
| 8.173 |
| 7.570 |
| 7.560 |

2.18



Додаток Б

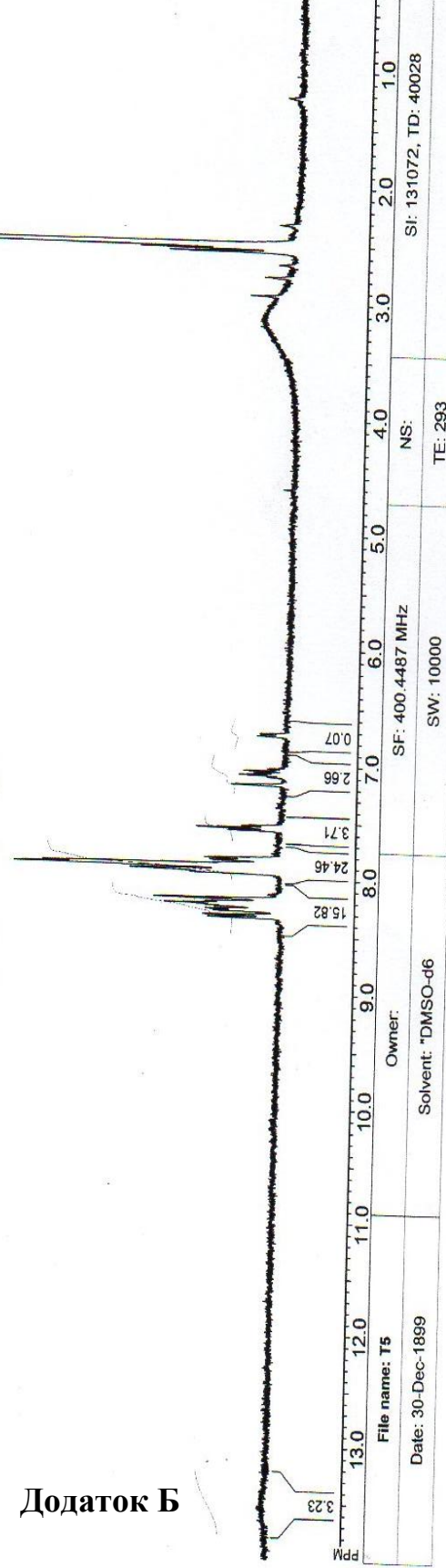
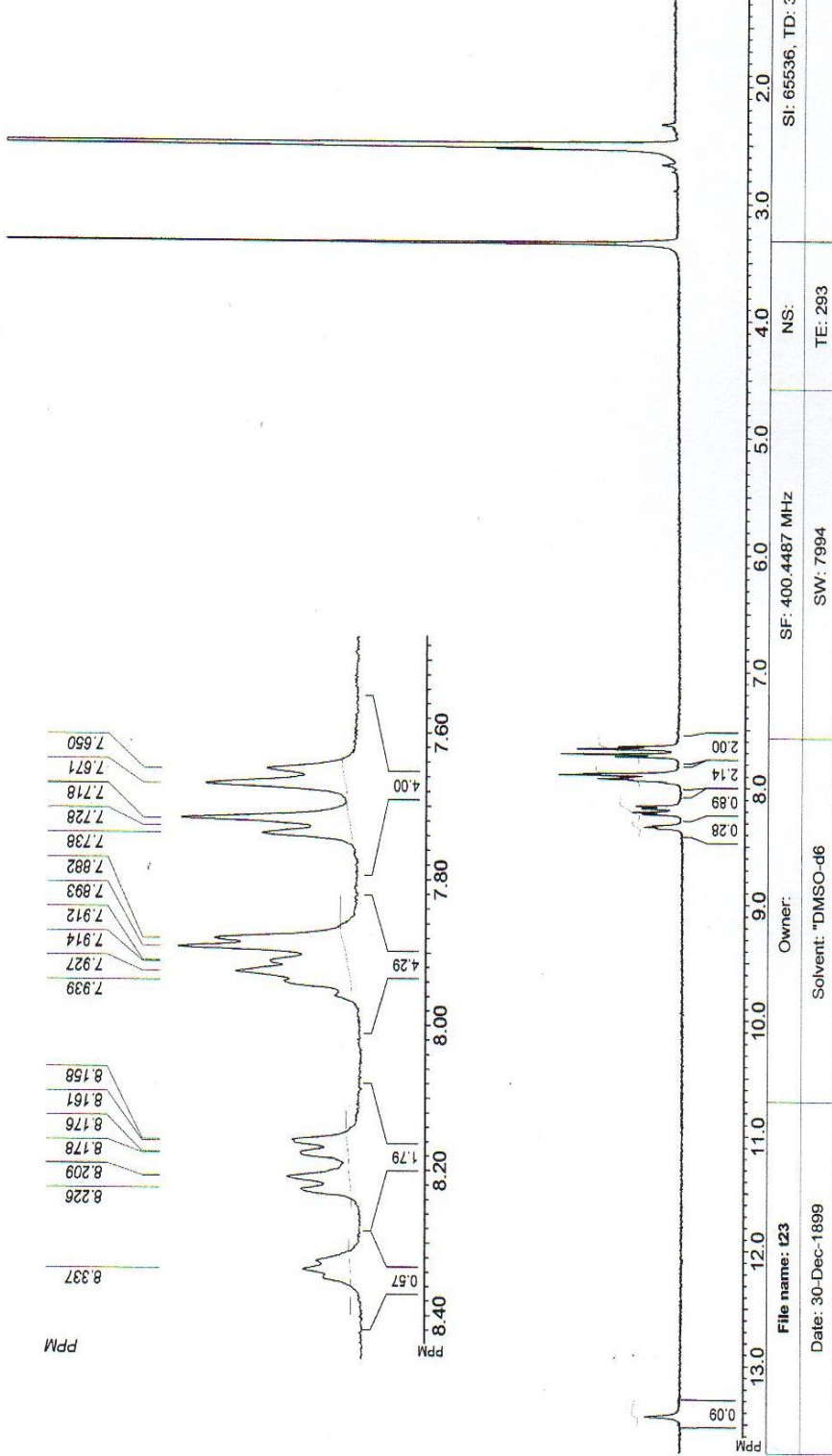


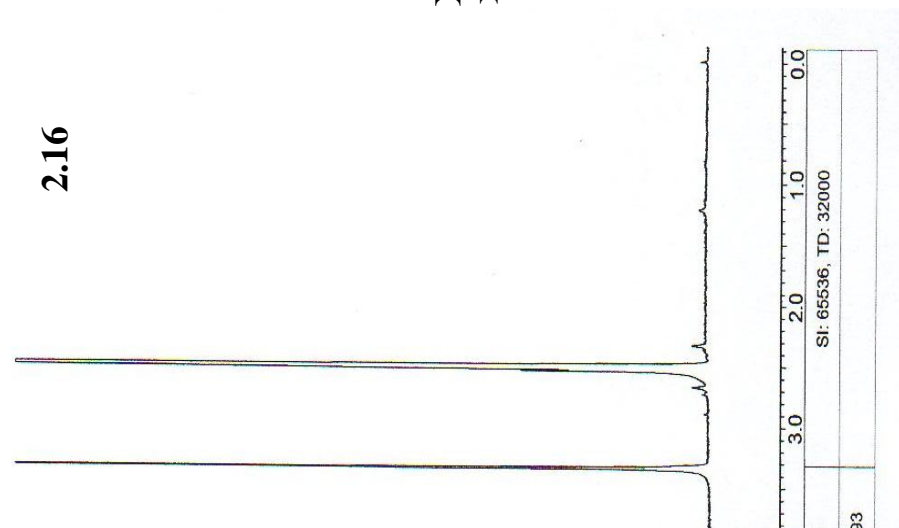
Рис. 4. Спектр ¹H ЯМР 1-(3,3-діетилтриаз-1-ен-1-іл)антрацен-9,10-діону 2.25

PPM

8.337
8.226
8.209
8.178
8.176
8.161
8.158
7.939
7.927
7.914
7.893
7.882
7.738
7.728
7.718
7.671
7.650



2.16



Додаток Б

Рис. 5. Спектр ¹H ЯМР 3-(3-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)триаз-2-ен-1-іл)бензойної кислоти **2.18**

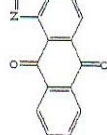
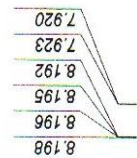
2.22

Додаток Б

Рис. 6. Спектр ^1H ЯМР 4-(3-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)триаз-2-ен-1-іл)бензенсульфокислоти **2.16**

PPM

2.14



Додаток Б

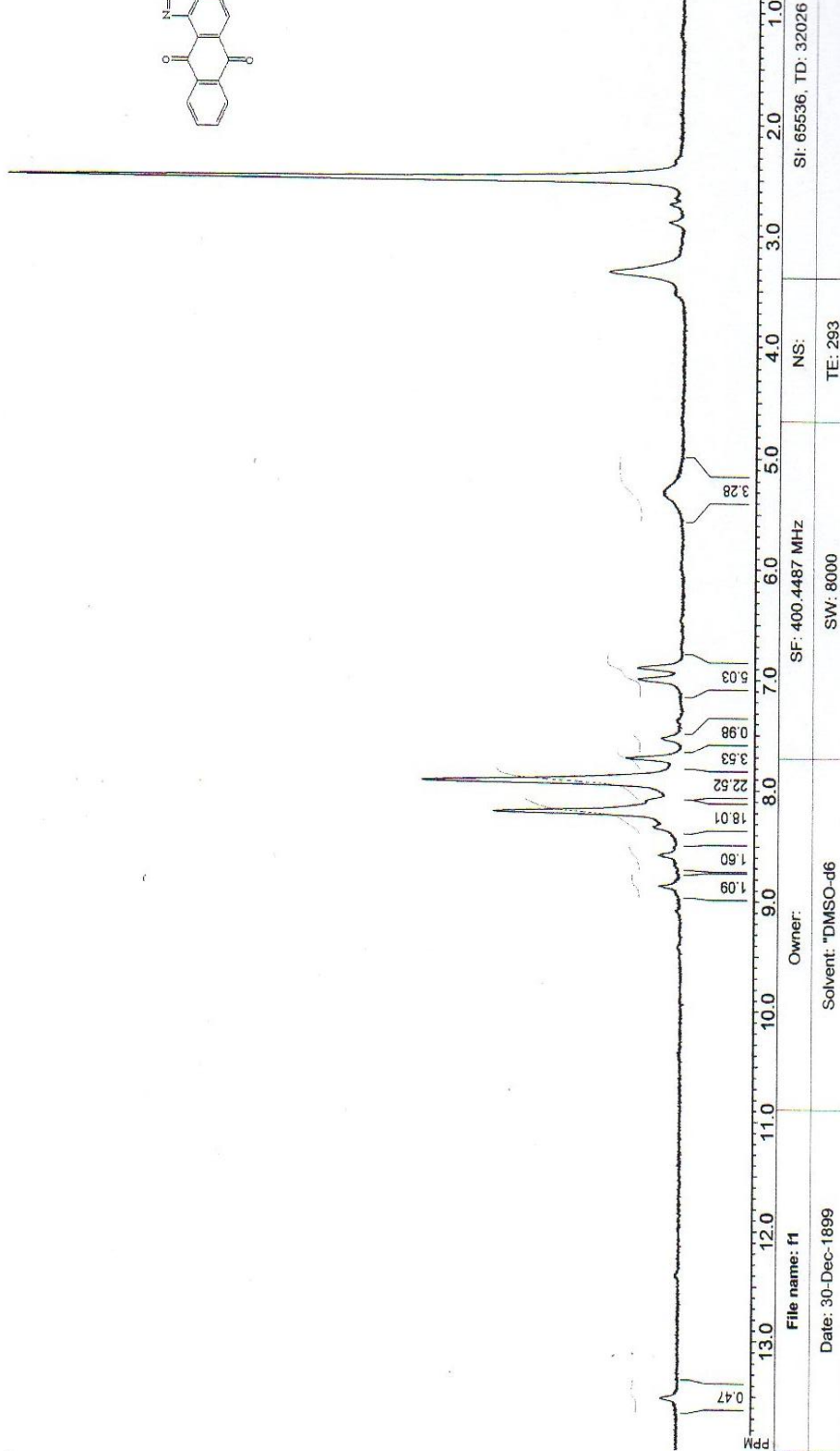


Рис. 7. Спектр ¹H ЯМР 1-(3-(піридин-3-іл)тріаз-1-ен-1-іл)антрацен-9,10-діону 2.22

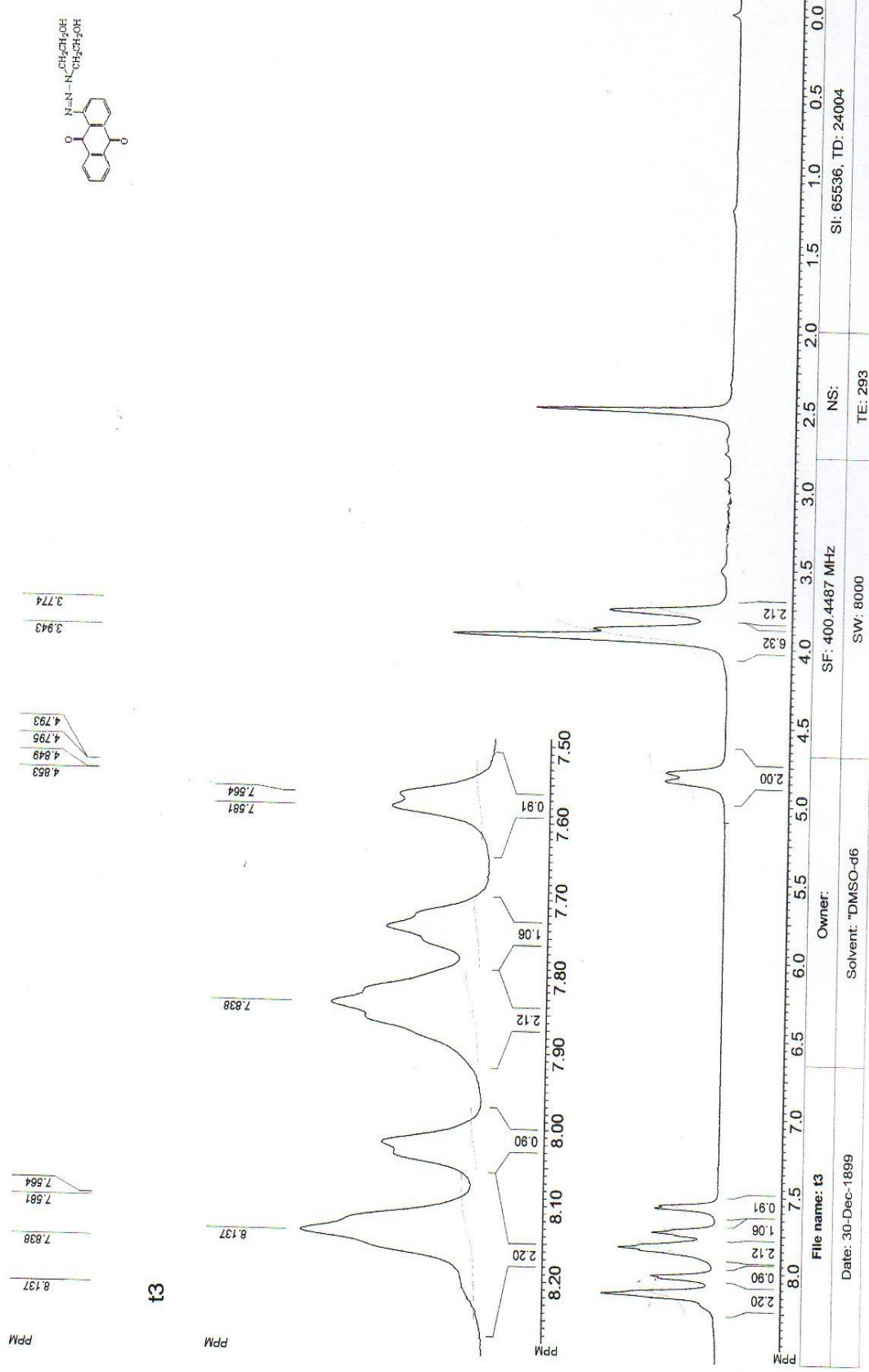
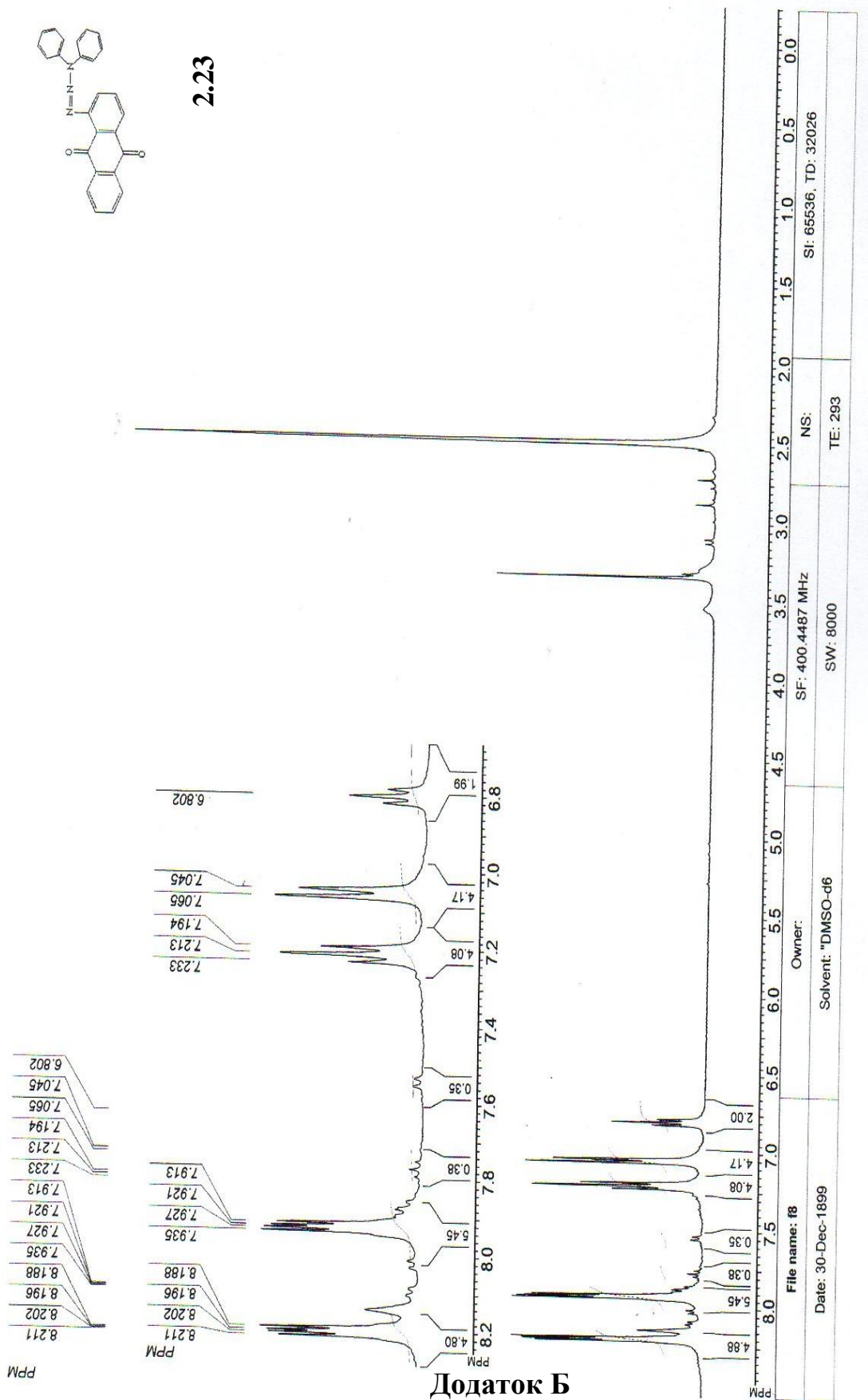


Рис. 8. Спектр ¹H ЯМР 1-(3,3-біс(2-гідроксіетил)тріаз-1-ен-1-іл)антрацен-9,10-діону **2.14**

Додаток Б

Рис. 9. Спектр ^1H ЯМР 1-(3,3-дифенілтриаз-1-ен-1-іл)антрацен-9,10-діону **2.23**

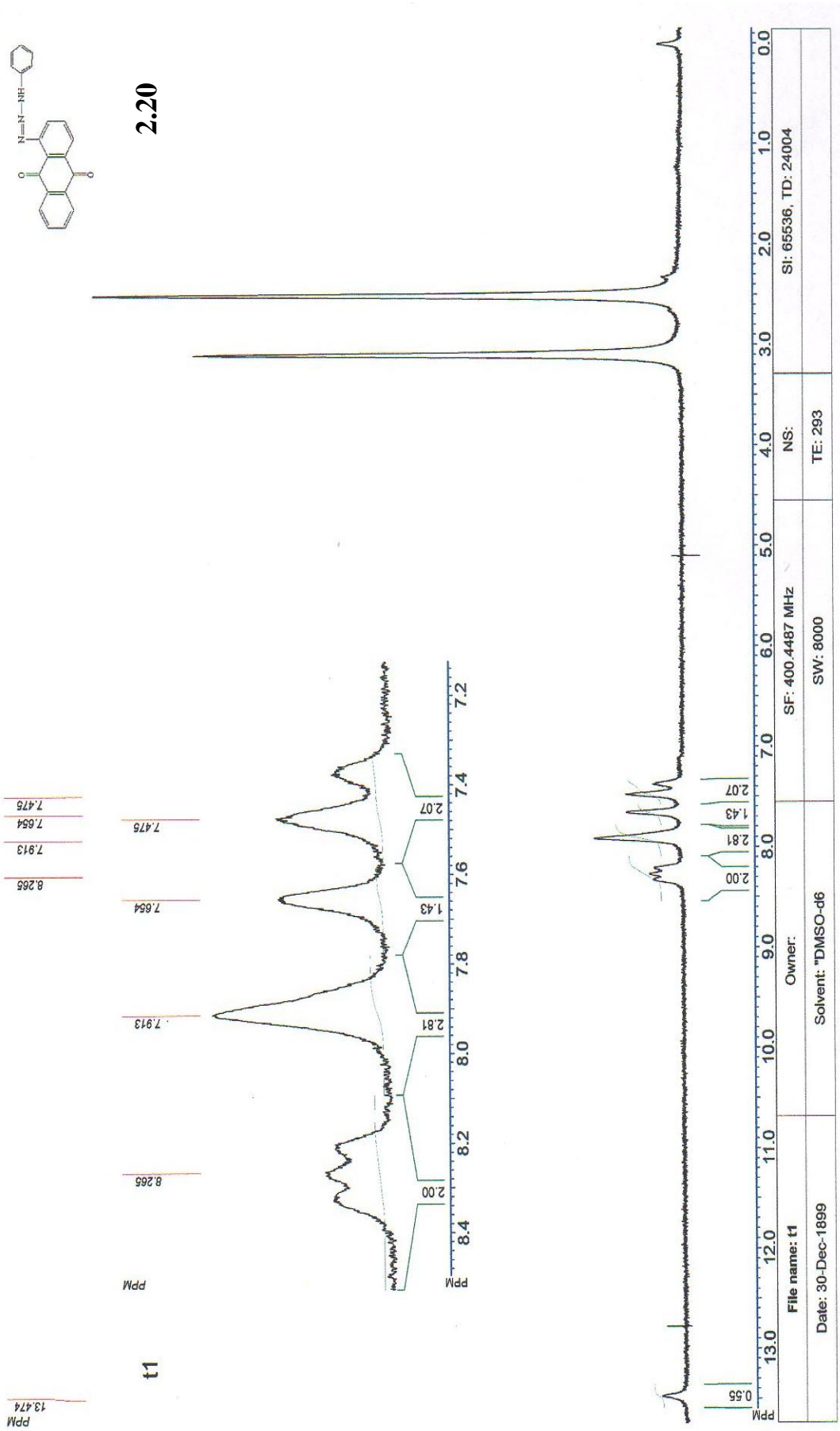
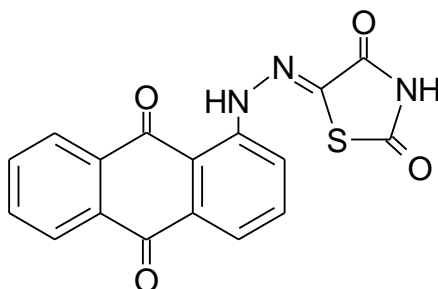


Рис. 10. Спектр ¹H ЯМР 1-(3-фенілтріаз-1-ен-1-іл)антрацен-9,10-діону **2.20**

ДОДАТОК В

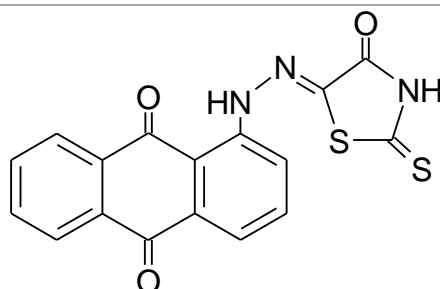
Прогнозована біологічна активність синтезованих сполук



| | | |
|-------|-------|--|
| 0,757 | 0,046 | CYP2C12 substrate |
| 0,657 | 0,005 | Thiol protease inhibitor |
| 0,653 | 0,030 | Anaphylatoxin receptor antagonist |
| 0,565 | 0,018 | Cytochrome P450 stimulant |
| 0,569 | 0,025 | 3-Hydroxybenzoate 6-monooxygenase inhibitor |
| 0,533 | 0,005 | Glycogen synthase stimulant |
| 0,533 | 0,007 | Mcl-1 antagonist |
| 0,530 | 0,025 | HMGCS2 expression enhancer |
| 0,523 | 0,028 | Histamine release inhibitor |
| 0,535 | 0,040 | Pterin deaminase inhibitor |
| 0,533 | 0,044 | 2-Dehydropantoate 2-reductase inhibitor |
| 0,498 | 0,012 | Taurine-2-oxoglutarate transaminase inhibitor |
| 0,491 | 0,006 | Dihydroorotase inhibitor |
| 0,489 | 0,047 | Aminobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor |
| 0,458 | 0,027 | N-methylhydantoinase (ATP-hydrolysing) inhibitor |
| 0,480 | 0,061 | Chloride peroxidase inhibitor |
| 0,464 | 0,051 | Thromboxane B2 antagonist |
| 0,468 | 0,070 | Thioredoxin inhibitor |
| 0,405 | 0,013 | Maillard reaction inhibitor |
| 0,513 | 0,126 | Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor |
| 0,373 | 0,005 | Dual specificity phosphatase 1 inhibitor |
| 0,363 | 0,002 | Pim-2 kinase inhibitor |
| 0,361 | 0,003 | Pim kinase inhibitor |
| 0,463 | 0,108 | TP53 expression enhancer |
| 0,383 | 0,048 | Antidiabetic |
| 0,402 | 0,068 | 5 Hydroxytryptamine release inhibitor |
| 0,347 | 0,020 | Antidiabetic symptomatic |
| 0,377 | 0,060 | Histidine kinase inhibitor |
| 0,321 | 0,008 | Pim-1 kinase inhibitor |
| 0,368 | 0,066 | Gamma-guanidinobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor |

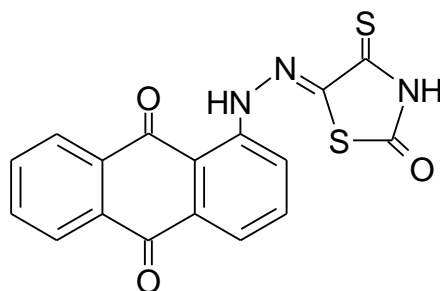
| | | |
|-------|-------|---|
| 0,356 | 0,062 | Leukopoiesis inhibitor |
| 0,366 | 0,075 | Spermidine dehydrogenase inhibitor |
| 0,340 | 0,053 | Focal adhesion kinase 2 inhibitor |
| 0,405 | 0,118 | CYP2C8 inhibitor |
| 0,351 | 0,066 | Reductant |
| 0,332 | 0,049 | S-alkylcysteine lyase inhibitor |
| 0,329 | 0,051 | Nucleoside oxidase (H ₂ O ₂ -forming) inhibitor |
| 0,354 | 0,080 | Mannan endo-1,4-beta-mannosidase inhibitor |
| 0,352 | 0,080 | EIF4E expression inhibitor |
| 0,355 | 0,086 | Aspartate-phenylpyruvate transaminase inhibitor |
| 0,388 | 0,121 | Phospholipid-translocating ATPase inhibitor |
| 0,331 | 0,071 | Antiviral (Herpes) |
| 0,330 | 0,071 | MAP3K5 inhibitor |
| 0,399 | 0,142 | Platelet aggregation stimulant |
| 0,385 | 0,136 | Complement factor D inhibitor |
| 0,347 | 0,099 | Apoptosis agonist |
| 0,328 | 0,081 | CF transmembrane conductance regulator agonist |
| 0,313 | 0,067 | Isopenicillin-N epimerase inhibitor |
| 0,326 | 0,100 | Amine dehydrogenase inhibitor |
| 0,324 | 0,106 | CYP2C19 inducer |
| 0,320 | 0,104 | Immunosuppressant |
| 0,335 | 0,120 | Vasoprotector |
| 0,386 | 0,173 | Acrocyllindropepsin inhibitor |
| 0,386 | 0,173 | Chymosin inhibitor |
| 0,386 | 0,173 | Saccharopepsin inhibitor |
| 0,305 | 0,092 | Glyoxylate reductase inhibitor |
| 0,361 | 0,151 | Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor |
| 0,310 | 0,104 | Manganese peroxidase inhibitor |
| 0,378 | 0,180 | Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor |
| 0,352 | 0,157 | Antineoplastic (non-Hodgkin's lymphoma) |
| 0,330 | 0,142 | Apyrase inhibitor |
| 0,341 | 0,156 | Alopecia treatment |
| 0,344 | 0,160 | Neurotransmitter uptake inhibitor |
| 0,336 | 0,163 | Nicotinic alpha2beta2 receptor antagonist |
| 0,322 | 0,155 | Erythropoiesis stimulant |
| 0,348 | 0,202 | CYP2J2 substrate |
| 0,350 | 0,207 | Kidney function stimulant |
| 0,365 | 0,224 | Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist |
| 0,315 | 0,196 | 27-Hydroxycholesterol 7alpha-monooxygenase inhibitor |
| 0,337 | 0,237 | Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor |
| 0,323 | 0,231 | Glutamyl endopeptidase II inhibitor |

| | | |
|-------|-------|--|
| 0,304 | 0,220 | Ribulose-phosphate 3-epimerase inhibitor |
| 0,306 | 0,224 | CYP2J substrate |
| 0,314 | 0,253 | Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor |
| 0,302 | 0,253 | 5 Hydroxytryptamine uptake stimulant |



| | | |
|-------|-------|--|
| 0,809 | 0,004 | Mcl-1 antagonist |
| 0,774 | 0,004 | Thiol protease inhibitor |
| 0,710 | 0,002 | Myc inhibitor |
| 0,637 | 0,018 | Insulysin inhibitor |
| 0,558 | 0,021 | HMGCS2 expression enhancer |
| 0,468 | 0,014 | PfA-M1 aminopeptidase inhibitor |
| 0,483 | 0,040 | 3-Hydroxybenzoate 6-monooxygenase inhibitor |
| 0,429 | 0,021 | Taurine-2-oxoglutarate transaminase inhibitor |
| 0,435 | 0,043 | Gamma-guanidinobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor |
| 0,453 | 0,066 | 2-Dehydropantoate 2-reductase inhibitor |
| 0,448 | 0,063 | Pterin deaminase inhibitor |
| 0,377 | 0,005 | Dual specificity phosphatase 1 inhibitor |
| 0,409 | 0,047 | RNA-directed RNA polymerase inhibitor |
| 0,433 | 0,071 | Aminobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor |
| 0,350 | 0,011 | Dual specificity phosphatase inhibitor |
| 0,370 | 0,044 | DNA-(apurinic or apyrimidinic site) lyase inhibitor |
| 0,417 | 0,091 | Chloride peroxidase inhibitor |
| 0,362 | 0,046 | N-methylhydantoinase (ATP-hydrolysing) inhibitor |
| 0,341 | 0,047 | Arylacetonitrilase inhibitor |
| 0,395 | 0,105 | Thioredoxin inhibitor |
| 0,337 | 0,055 | Focal adhesion kinase 2 inhibitor |
| 0,345 | 0,068 | Leukopoiesis inhibitor |
| 0,346 | 0,074 | Histidine kinase inhibitor |
| 0,358 | 0,093 | Apoptosis agonist |
| 0,422 | 0,172 | Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor |
| 0,307 | 0,067 | Antituberculosic |
| 0,316 | 0,091 | Alkane 1-monooxygenase inhibitor |
| 0,362 | 0,141 | 27-Hydroxycholesterol 7alpha-monooxygenase inhibitor |
| 0,332 | 0,114 | 5 Hydroxytryptamine release inhibitor |
| 0,334 | 0,121 | 4-Nitrophenol 2-monooxygenase inhibitor |

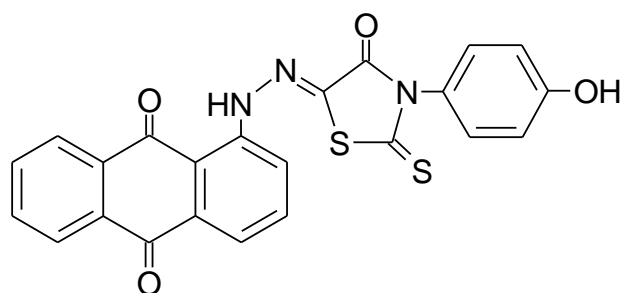
| | | |
|-------|-------|--|
| 0,302 | 0,090 | Mediator release inhibitor |
| 0,337 | 0,128 | Histamine release inhibitor |
| 0,304 | 0,097 | MAP3K5 inhibitor |
| 0,313 | 0,114 | Spermidine dehydrogenase inhibitor |
| 0,303 | 0,113 | CF transmembrane conductance regulator agonist |
| 0,310 | 0,121 | EIF4E expression inhibitor |
| 0,304 | 0,122 | Aspartate-phenylpyruvate transaminase inhibitor |
| 0,330 | 0,169 | Phospholipid-translocating ATPase inhibitor |
| 0,331 | 0,184 | Complement factor D inhibitor |
| 0,336 | 0,200 | Platelet aggregation stimulant |
| 0,316 | 0,190 | Neurotransmitter uptake inhibitor |
| 0,305 | 0,206 | Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor |
| 0,312 | 0,230 | Acrocyllindropepsin inhibitor |
| 0,312 | 0,230 | Chymosin inhibitor |
| 0,312 | 0,230 | Saccharopepsin inhibitor |
| 0,323 | 0,240 | Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor |
| 0,301 | 0,296 | Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist |



| | | |
|-------|-------|---|
| 0,834 | 0,003 | Mcl-1 antagonist |
| 0,661 | 0,029 | Anaphylatoxin receptor antagonist |
| 0,623 | 0,005 | Thiol protease inhibitor |
| 0,578 | 0,019 | HMGCS2 expression enhancer |
| 0,546 | 0,004 | Dihydroorotase inhibitor |
| 0,492 | 0,004 | ATP-binding cassette A1 stimulant |
| 0,480 | 0,023 | Interleukin 2 agonist |
| 0,488 | 0,038 | 3-Hydroxybenzoate 6-monooxygenase inhibitor |
| 0,505 | 0,055 | Thioredoxin inhibitor |
| 0,484 | 0,044 | Histamine release inhibitor |
| 0,515 | 0,086 | CYP2C12 substrate |
| 0,483 | 0,059 | Chloride peroxidase inhibitor |
| 0,437 | 0,013 | Glycogen synthase stimulant |
| 0,491 | 0,074 | Antineoplastic |
| 0,434 | 0,020 | Taurine-2-oxoglutarate transaminase inhibitor |
| 0,451 | 0,038 | Cytochrome P450 stimulant |

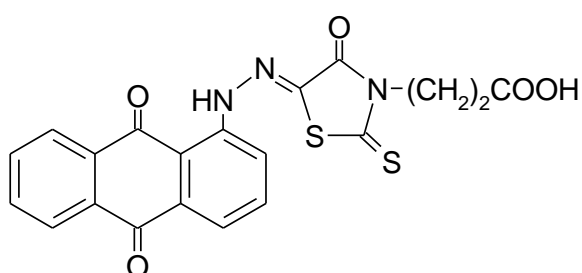
| | | |
|-------|-------|--|
| 0,461 | 0,064 | 2-Dehydropantoate 2-reductase inhibitor |
| 0,439 | 0,066 | Pterin deaminase inhibitor |
| 0,432 | 0,072 | Aminobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor |
| 0,348 | 0,006 | Dual specificity phosphatase 1 inhibitor |
| 0,395 | 0,054 | Histidine kinase inhibitor |
| 0,372 | 0,040 | S-alkylcysteine lyase inhibitor |
| 0,353 | 0,025 | Maillard reaction inhibitor |
| 0,367 | 0,039 | Corticosteroid side-chain-isomerase inhibitor |
| 0,377 | 0,062 | Gamma-guanidinobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor |
| 0,384 | 0,071 | Aspartate-phenylpyruvate transaminase inhibitor |
| 0,356 | 0,047 | Antituberculosic |
| 0,354 | 0,047 | N-methylhydantoinase (ATP-hydrolysing) inhibitor |
| 0,415 | 0,116 | Complement factor D inhibitor |
| 0,358 | 0,061 | Leukopoiesis inhibitor |
| 0,365 | 0,069 | EIF4E expression inhibitor |
| 0,394 | 0,107 | Thromboxane B2 antagonist |
| 0,361 | 0,076 | Alkane 1-monooxygenase inhibitor |
| 0,336 | 0,055 | Focal adhesion kinase 2 inhibitor |
| 0,439 | 0,163 | Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor |
| 0,309 | 0,034 | Antidiabetic symptomatic |
| 0,405 | 0,138 | TP53 expression enhancer |
| 0,356 | 0,097 | 5 Hydroxytryptamine release inhibitor |
| 0,333 | 0,077 | Glyoxylate reductase inhibitor |
| 0,319 | 0,070 | Antimycobacterial |
| 0,368 | 0,132 | Alopecia treatment |
| 0,310 | 0,077 | Antidiabetic |
| 0,325 | 0,096 | Manganese peroxidase inhibitor |
| 0,380 | 0,159 | Platelet aggregation stimulant |
| 0,361 | 0,144 | Neurotransmitter uptake inhibitor |
| 0,322 | 0,106 | Spermidine dehydrogenase inhibitor |
| 0,313 | 0,098 | CF transmembrane conductance regulator agonist |
| 0,366 | 0,153 | CYP2C8 inhibitor |
| 0,382 | 0,174 | CYP2J2 substrate |
| 0,399 | 0,192 | Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist |
| 0,302 | 0,099 | MAP3K5 inhibitor |
| 0,376 | 0,180 | Acrocylindropepsin inhibitor |
| 0,376 | 0,180 | Chymosin inhibitor |
| 0,376 | 0,180 | Saccharopepsin inhibitor |
| 0,323 | 0,132 | Vasoprotector |
| 0,328 | 0,146 | Preneoplastic conditions treatment |
| 0,335 | 0,165 | Phospholipid-translocating ATPase inhibitor |

| | | |
|-------|-------|--|
| 0,373 | 0,209 | Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor |
| 0,354 | 0,196 | CYP2J substrate |
| 0,350 | 0,202 | Glutamyl endopeptidase II inhibitor |
| 0,312 | 0,166 | Apyrase inhibitor |
| 0,318 | 0,192 | 27-Hydroxycholesterol 7alpha-monooxygenase inhibitor |
| 0,321 | 0,200 | Phthalate 4,5-dioxygenase inhibitor |
| 0,312 | 0,206 | Antineoplastic (non-Hodgkin's lymphoma) |
| 0,339 | 0,235 | Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor |
| 0,308 | 0,222 | 5-O-(4-coumaroyl)-D-quinic acid 3'-monooxygenase inhibitor |
| 0,322 | 0,241 | Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor |
| 0,308 | 0,243 | 5 Hydroxytryptamine uptake stimulant |
| 0,304 | 0,265 | Polyporopepsin inhibitor |
| 0,311 | 0,274 | Pseudolysin inhibitor |



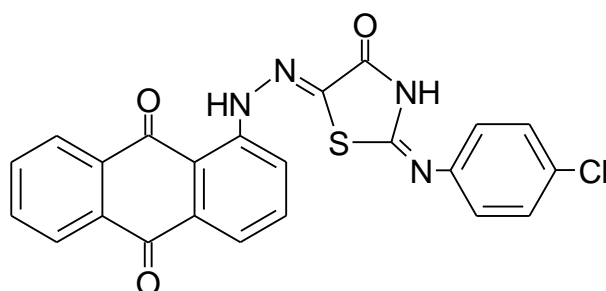
| | | |
|-------|-------|--|
| 0,760 | 0,004 | Mcl-1 antagonist |
| 0,715 | 0,004 | Thiol protease inhibitor |
| 0,656 | 0,015 | Insulysin inhibitor |
| 0,511 | 0,003 | Dual specificity phosphatase inhibitor |
| 0,496 | 0,029 | Histidine kinase inhibitor |
| 0,478 | 0,033 | HMGCS2 expression enhancer |
| 0,431 | 0,018 | PfA-M1 aminopeptidase inhibitor |
| 0,391 | 0,011 | Amyloid beta precursor protein antagonist |
| 0,413 | 0,042 | UGT2B12 substrate |
| 0,407 | 0,038 | Arylacetonitrilase inhibitor |
| 0,438 | 0,069 | Aminobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor |
| 0,401 | 0,053 | Gamma-guanidinobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor |
| 0,353 | 0,006 | Dual specificity phosphatase 1 inhibitor |
| 0,383 | 0,045 | Myc inhibitor |
| 0,345 | 0,009 | Protein phosphatase inhibitor |
| 0,327 | 0,009 | Protein-tyrosine phosphatase inhibitor |
| 0,365 | 0,056 | Peroxidase inhibitor |
| 0,355 | 0,056 | CF transmembrane conductance regulator agonist |
| 0,304 | 0,010 | HCV NS3-helicase inhibitor |
| 0,305 | 0,012 | Alkaline phosphatase inhibitor |

| | | |
|-------|-------|--|
| 0,381 | 0,097 | 2-Dehydropantoate 2-reductase inhibitor |
| 0,340 | 0,082 | Alkane 1-monooxygenase inhibitor |
| 0,312 | 0,089 | Aldehyde oxidase inhibitor |
| 0,332 | 0,121 | Neuropeptide Y4 antagonist |
| 0,317 | 0,108 | CDK9/cyclin T1 inhibitor |
| 0,344 | 0,151 | Trans-acenaphthene-1,2-diol dehydrogenase inhibitor |
| 0,320 | 0,137 | Histamine release inhibitor |
| 0,329 | 0,177 | 27-Hydroxycholesterol 7alpha-monooxygenase inhibitor |
| 0,311 | 0,172 | APOA1 expression enhancer |

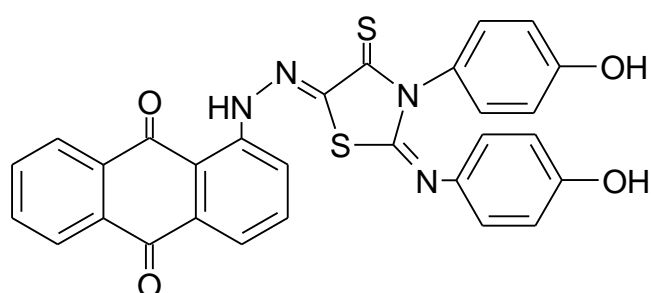


| | | |
|-------|-------|--|
| 0,667 | 0,005 | Thiol protease inhibitor |
| 0,559 | 0,006 | Mcl-1 antagonist |
| 0,530 | 0,014 | DNA-(apurinic or apyrimidinic site) lyase inhibitor |
| 0,524 | 0,042 | Insulysin inhibitor |
| 0,478 | 0,002 | Dual specificity phosphatase 1 inhibitor |
| 0,446 | 0,004 | Dual specificity phosphatase inhibitor |
| 0,494 | 0,072 | Proteasome ATPase inhibitor |
| 0,409 | 0,009 | Amyloid beta precursor protein antagonist |
| 0,549 | 0,161 | Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor |
| 0,397 | 0,024 | PfA-M1 aminopeptidase inhibitor |
| 0,394 | 0,041 | Antiprotozoal (Trypanosoma) |
| 0,368 | 0,017 | Antidiabetic symptomatic |
| 0,374 | 0,049 | Myc inhibitor |
| 0,328 | 0,010 | Alcohol dehydrogenase inhibitor |
| 0,371 | 0,060 | Glyoxylate reductase inhibitor |
| 0,420 | 0,125 | Platelet aggregation stimulant |
| 0,358 | 0,068 | Histidine kinase inhibitor |
| 0,347 | 0,077 | HMGCS2 expression enhancer |
| 0,362 | 0,106 | Apyrase inhibitor |
| 0,367 | 0,113 | Aminobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor |
| 0,327 | 0,088 | Gamma-guanidinobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor |
| 0,321 | 0,113 | Fibroblast growth factor agonist |
| 0,333 | 0,141 | Aspartyltransferase inhibitor |
| 0,302 | 0,135 | Interleukin 2 agonist |
| 0,348 | 0,210 | Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor |

| | | |
|-------|-------|--|
| 0,323 | 0,186 | Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor |
| 0,321 | 0,225 | CYP2J2 substrate |
| 0,335 | 0,252 | Antieczematic |

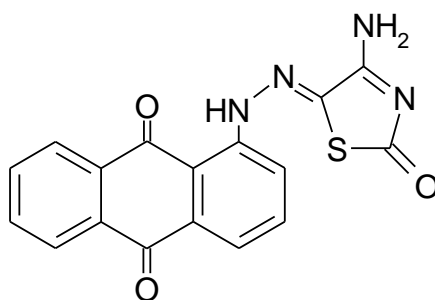


| | | |
|-------|-------|--|
| 0,551 | 0,006 | Mcl-1 antagonist |
| 0,555 | 0,022 | HMGCS2 expression enhancer |
| 0,531 | 0,009 | Thiol protease inhibitor |
| 0,479 | 0,004 | Dual specificity phosphatase inhibitor |
| 0,462 | 0,014 | PfA-M1 aminopeptidase inhibitor |
| 0,449 | 0,008 | Maillard reaction inhibitor |
| 0,405 | 0,006 | Antischistosomal |
| 0,403 | 0,051 | Histidine kinase inhibitor |
| 0,315 | 0,012 | Protein phosphatase inhibitor |
| 0,400 | 0,102 | Chloride peroxidase inhibitor |
| 0,362 | 0,071 | EIF4E expression inhibitor |
| 0,334 | 0,062 | Antimycobacterial |
| 0,344 | 0,094 | 3-Hydroxybenzoate 6-monooxygenase inhibitor |
| 0,325 | 0,084 | CF transmembrane conductance regulator agonist |
| 0,336 | 0,112 | 5 Hydroxytryptamine release inhibitor |
| 0,324 | 0,104 | Spermidine dehydrogenase inhibitor |
| 0,336 | 0,128 | Histamine release inhibitor |
| 0,303 | 0,101 | Leukopoiesis inhibitor |
| 0,434 | 0,260 | Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor |
| 0,314 | 0,183 | Diabetic neuropathy treatment |
| 0,304 | 0,197 | Phospholipid-translocating ATPase inhibitor |
| 0,303 | 0,214 | Complement factor D inhibitor |
| 0,310 | 0,239 | 5 Hydroxytryptamine uptake stimulant |



| | | |
|-------|-------|--|
| 0,730 | 0,004 | Mcl-1 antagonist |
| 0,669 | 0,003 | Antiviral (Rhinovirus) |
| 0,649 | 0,007 | Antimycobacterial |
| 0,627 | 0,005 | Thiol protease inhibitor |
| 0,618 | 0,002 | Histone deacetylase SIRT1 inhibitor |
| 0,561 | 0,008 | Antituberculosic |
| 0,560 | 0,021 | HMGCS2 expression enhancer |
| 0,489 | 0,012 | PfA-M1 aminopeptidase inhibitor |
| 0,479 | 0,003 | Histone deacetylase class III inhibitor |
| 0,480 | 0,014 | Taurine-2-oxoglutarate transaminase inhibitor |
| 0,469 | 0,004 | Antischistosomal |
| 0,448 | 0,004 | ATP-binding cassette A1 stimulant |
| 0,445 | 0,028 | Corticosteroid side-chain-isomerase inhibitor |
| 0,426 | 0,041 | Interleukin 2 agonist |
| 0,389 | 0,007 | Dual specificity phosphatase inhibitor |
| 0,454 | 0,076 | Thioredoxin inhibitor |
| 0,414 | 0,082 | Insulysin inhibitor |
| 0,387 | 0,071 | 3-Hydroxybenzoate 6-monooxygenase inhibitor |
| 0,343 | 0,045 | Antibacterial |
| 0,346 | 0,049 | Focal adhesion kinase 2 inhibitor |
| 0,364 | 0,068 | Gamma-guanidinobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor |
| 0,362 | 0,067 | Histidine kinase inhibitor |
| 0,304 | 0,013 | Protein phosphatase inhibitor |
| 0,362 | 0,072 | EIF4E expression inhibitor |
| 0,386 | 0,099 | Aminobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor |
| 0,357 | 0,085 | Aspartate-phenylpyruvate transaminase inhibitor |
| 0,319 | 0,050 | Arylacetonitrilase inhibitor |
| 0,369 | 0,110 | Histamine release inhibitor |
| 0,313 | 0,065 | Albendazole monooxygenase inhibitor |
| 0,328 | 0,087 | Alkane 1-monooxygenase inhibitor |
| 0,345 | 0,105 | 5 Hydroxytryptamine release inhibitor |
| 0,314 | 0,091 | Leukopoiesis inhibitor |
| 0,348 | 0,126 | Antineoplastic |
| 0,355 | 0,150 | Neurotransmitter uptake inhibitor |
| 0,353 | 0,150 | 27-Hydroxycholesterol 7alpha-monooxygenase inhibitor |
| 0,301 | 0,116 | CF transmembrane conductance regulator agonist |
| 0,304 | 0,125 | CDK9/cyclin T1 inhibitor |
| 0,301 | 0,125 | Spermidine dehydrogenase inhibitor |
| 0,328 | 0,158 | Chloride peroxidase inhibitor |
| 0,331 | 0,166 | Alopecia treatment |

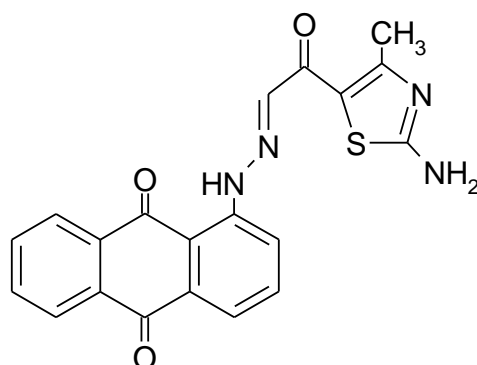
| | | |
|-------|-------|--|
| 0,309 | 0,150 | 2-Dehydropantoate 2-reductase inhibitor |
| 0,331 | 0,184 | Complement factor D inhibitor |
| 0,320 | 0,179 | Phospholipid-translocating ATPase inhibitor |
| 0,319 | 0,203 | Phthalate 4,5-dioxygenase inhibitor |
| 0,308 | 0,210 | Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor |
| 0,308 | 0,228 | Platelet aggregation stimulant |
| 0,368 | 0,335 | Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor |



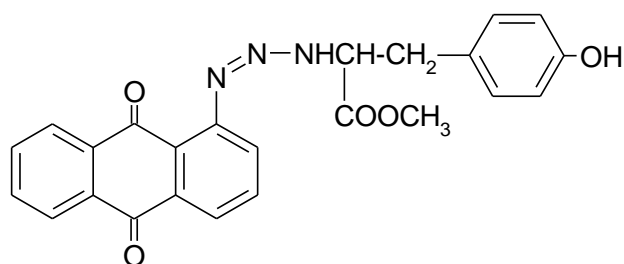
| | | |
|-------|-------|---|
| 0,885 | 0,003 | Mcl-1 antagonist |
| 0,635 | 0,033 | Anaphylatoxin receptor antagonist |
| 0,548 | 0,008 | Thiol protease inhibitor |
| 0,517 | 0,010 | Taurine-2-oxoglutarate transaminase inhibitor |
| 0,512 | 0,007 | Focal adhesion kinase 2 inhibitor |
| 0,538 | 0,036 | Alopecia treatment |
| 0,543 | 0,043 | Glucose oxidase inhibitor |
| 0,526 | 0,027 | Histamine release inhibitor |
| 0,526 | 0,042 | Pterin deaminase inhibitor |
| 0,470 | 0,035 | HMGCS2 expression enhancer |
| 0,487 | 0,056 | 2-Dehydropantoate 2-reductase inhibitor |
| 0,454 | 0,047 | 3-Hydroxybenzoate 6-monooxygenase inhibitor |
| 0,467 | 0,086 | Complement factor D inhibitor |
| 0,400 | 0,022 | Focal adhesion kinase inhibitor |
| 0,411 | 0,040 | CDK9/cyclin T1 inhibitor |
| 0,418 | 0,047 | Histidine kinase inhibitor |
| 0,437 | 0,069 | Aminobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor |
| 0,397 | 0,036 | S-alkylcysteine lyase inhibitor |
| 0,385 | 0,034 | MAP3K5 inhibitor |
| 0,391 | 0,040 | Isopenicillin-N epimerase inhibitor |
| 0,428 | 0,083 | Antineoplastic (non-Hodgkin's lymphoma) |
| 0,400 | 0,072 | Apyrase inhibitor |
| 0,434 | 0,113 | Platelet aggregation stimulant |
| 0,380 | 0,073 | Aspartate-phenylpyruvate transaminase inhibitor |
| 0,402 | 0,101 | Thioredoxin inhibitor |

| | | |
|-------|-------|--|
| 0,344 | 0,047 | 4-Hydroxyphenylacetate 3-monooxygenase inhibitor |
| 0,339 | 0,046 | Glycogen synthase stimulant |
| 0,359 | 0,074 | EIF4E expression inhibitor |
| 0,352 | 0,074 | Gamma-guanidinobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor |
| 0,362 | 0,085 | Neuropeptide Y4 antagonist |
| 0,330 | 0,058 | Albendazole monooxygenase inhibitor |
| 0,329 | 0,059 | DNA-(apurinic or apyrimidinic site) lyase inhibitor |
| 0,348 | 0,085 | Manganese peroxidase inhibitor |
| 0,305 | 0,043 | Thiamine pyridinylase inhibitor |
| 0,327 | 0,068 | Alcohol dehydrogenase (acceptor) inhibitor |
| 0,312 | 0,055 | Nucleoside oxidase (H2O2-forming) inhibitor |
| 0,309 | 0,059 | ATP phosphoribosyltransferase inhibitor |
| 0,311 | 0,065 | Antituberculosic |
| 0,348 | 0,103 | 5 Hydroxytryptamine release inhibitor |
| 0,388 | 0,148 | TP53 expression enhancer |
| 0,308 | 0,089 | Antiprotozoal (Trypanosoma) |
| 0,305 | 0,092 | Glyoxylate reductase inhibitor |
| 0,310 | 0,099 | NAD(P)+-arginine ADP-ribosyltransferase inhibitor |
| 0,310 | 0,102 | Malate oxidase inhibitor |
| 0,344 | 0,160 | Neurotransmitter uptake inhibitor |
| 0,302 | 0,118 | Cytochrome P450 stimulant |
| 0,348 | 0,172 | CYP2C8 inhibitor |
| 0,332 | 0,156 | Chloride peroxidase inhibitor |
| 0,314 | 0,141 | Vasoprotector |
| 0,322 | 0,150 | Preneoplastic conditions treatment |
| 0,319 | 0,147 | NADPH peroxidase inhibitor |
| 0,333 | 0,167 | Phospholipid-translocating ATPase inhibitor |
| 0,337 | 0,184 | Phthalate 4,5-dioxygenase inhibitor |
| 0,330 | 0,183 | Antiviral (Picornavirus) |
| 0,313 | 0,173 | Limulus clotting factor B inhibitor |
| 0,309 | 0,169 | Leukopoiesis stimulant |
| 0,318 | 0,187 | Thromboxane B2 antagonist |
| 0,302 | 0,175 | Mucositis treatment |
| 0,316 | 0,192 | Octopamine antagonist |
| 0,315 | 0,192 | Omptin inhibitor |
| 0,342 | 0,234 | Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor |
| 0,333 | 0,227 | Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor |
| 0,337 | 0,237 | Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor |
| 0,323 | 0,231 | Glutamyl endopeptidase II inhibitor |
| 0,311 | 0,235 | CYP2J2 substrate |
| 0,315 | 0,278 | Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist |

| | | |
|-------|-------|-----------------------|
| 0,307 | 0,281 | Pseudolysin inhibitor |
|-------|-------|-----------------------|



| | | |
|-------|-------|---|
| 0,693 | 0,015 | Muramoyltetrapeptide carboxypeptidase inhibitor |
| 0,575 | 0,004 | Maillard reaction inhibitor |
| 0,551 | 0,006 | Mcl-1 antagonist |
| 0,552 | 0,008 | CDK9/cyclin T1 inhibitor |
| 0,459 | 0,037 | HMGCS2 expression enhancer |
| 0,364 | 0,035 | Taurine-2-oxoglutarate transaminase inhibitor |
| 0,367 | 0,039 | Antibacterial |
| 0,313 | 0,038 | Thiol protease inhibitor |
| 0,344 | 0,075 | Histidine kinase inhibitor |
| 0,338 | 0,071 | CF transmembrane conductance regulator agonist |
| 0,324 | 0,077 | MAP3K5 inhibitor |
| 0,303 | 0,069 | Antituberculosic |
| 0,333 | 0,102 | 3-Hydroxybenzoate 6-monooxygenase inhibitor |
| 0,393 | 0,177 | Mucomembranous protector |
| 0,316 | 0,127 | Kinase inhibitor |
| 0,325 | 0,154 | Thioredoxin inhibitor |
| 0,318 | 0,158 | Aminobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor |
| 0,334 | 0,202 | Platelet aggregation stimulant |

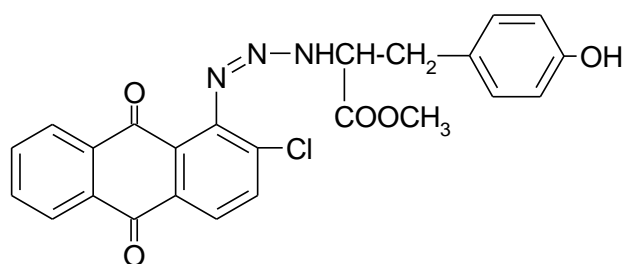


All
 Pa>Pi
 Pa>0,3
 Pa>0,7

| | | |
|-------|-------|------------------------------------|
| 0,974 | 0,000 | Neurotensin 1 receptor agonist |
| 0,960 | 0,001 | Neurotensin receptor agonist |
| 0,672 | 0,043 | CYP2H substrate |
| 0,617 | 0,021 | Preneoplastic conditions treatment |

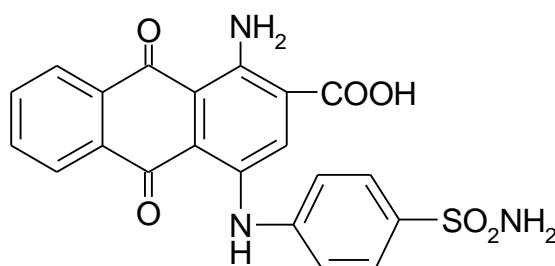
| | | |
|-------|-------|--|
| 0,621 | 0,061 | Polyporopepsin inhibitor |
| 0,617 | 0,069 | Acrocylindropepsin inhibitor |
| 0,617 | 0,069 | Chymosin inhibitor |
| 0,617 | 0,069 | Saccharopepsin inhibitor |
| 0,636 | 0,097 | Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor |
| 0,533 | 0,023 | Histidine kinase inhibitor |
| 0,526 | 0,065 | Mucositis treatment |
| 0,476 | 0,023 | Neuropeptide Y4 antagonist |
| 0,537 | 0,091 | Membrane integrity agonist |
| 0,433 | 0,005 | DOPA decarboxylase inhibitor |
| 0,471 | 0,051 | Antineoplastic (non-Hodgkin's lymphoma) |
| 0,501 | 0,090 | Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor |
| 0,451 | 0,061 | Pin1 inhibitor |
| 0,414 | 0,042 | UGT2B12 substrate |
| 0,396 | 0,050 | GABA aminotransferase inhibitor |
| 0,442 | 0,113 | Taurine dehydrogenase inhibitor |
| 0,351 | 0,029 | Xenobiotic-transporting ATPase inhibitor |
| 0,395 | 0,075 | APOA1 expression enhancer |
| 0,328 | 0,010 | Histidine decarboxylase inhibitor |
| 0,339 | 0,022 | Antiviral (Influenza A) |
| 0,321 | 0,005 | Azobenzene reductase inhibitor |
| 0,338 | 0,040 | Indanol dehydrogenase inhibitor |
| 0,354 | 0,057 | CF transmembrane conductance regulator agonist |
| 0,349 | 0,054 | Cytostatic |
| 0,318 | 0,029 | Aspergillopepsin II inhibitor |
| 0,381 | 0,094 | GST A substrate |
| 0,358 | 0,081 | Caspase 8 stimulant |
| 0,315 | 0,041 | Maillard reaction inhibitor |
| 0,349 | 0,076 | Caspase 3 stimulant |
| 0,391 | 0,117 | NADPH-cytochrome-c2 reductase inhibitor |
| 0,362 | 0,092 | 5 Hydroxytryptamine release inhibitor |
| 0,310 | 0,050 | Tyrosine 3 hydroxylase inhibitor |
| 0,337 | 0,077 | Plastoquinol-plastocyanin reductase inhibitor |
| 0,351 | 0,096 | Analgesic |
| 0,376 | 0,125 | Alopecia treatment |
| 0,371 | 0,121 | Chlordecone reductase inhibitor |
| 0,366 | 0,123 | HIF1A expression inhibitor |
| 0,416 | 0,181 | Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor |
| 0,303 | 0,086 | Aspergillopepsin I inhibitor |
| 0,332 | 0,130 | 2-Dehydropantoate 2-reductase inhibitor |
| 0,314 | 0,113 | Peptide agonist |

| | | |
|-------|-------|---|
| 0,342 | 0,140 | Neurotransmitter antagonist |
| 0,347 | 0,147 | Trans-acenaphthene-1,2-diol dehydrogenase inhibitor |
| 0,355 | 0,181 | Platelet aggregation stimulant |
| 0,381 | 0,209 | Phosphatase inhibitor |
| 0,340 | 0,179 | TP53 expression enhancer |
| 0,330 | 0,173 | Thromboxane B2 antagonist |
| 0,336 | 0,183 | Protein-disulfide reductase (glutathione) inhibitor |
| 0,361 | 0,221 | Membrane permeability inhibitor |
| 0,344 | 0,207 | Glutamyl endopeptidase II inhibitor |
| 0,308 | 0,177 | Cytoprotectant |
| 0,354 | 0,226 | Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor |
| 0,340 | 0,249 | Calcium channel (voltage-sensitive) activator |
| 0,311 | 0,253 | General pump inhibitor |
| 0,315 | 0,257 | Nicotinic alpha4beta4 receptor agonist |



| | | |
|-------|-------|---|
| 0,970 | 0,000 | Neurotensin 1 receptor agonist |
| 0,954 | 0,001 | Neurotensin receptor agonist |
| 0,690 | 0,062 | Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor |
| 0,647 | 0,034 | Mucositis treatment |
| 0,600 | 0,024 | Preneoplastic conditions treatment |
| 0,630 | 0,057 | CYP2H substrate |
| 0,561 | 0,020 | Histidine kinase inhibitor |
| 0,590 | 0,077 | Membrane integrity agonist |
| 0,553 | 0,047 | GST A substrate |
| 0,465 | 0,004 | DOPA decarboxylase inhibitor |
| 0,536 | 0,075 | Chlordecone reductase inhibitor |
| 0,448 | 0,032 | Neuropeptide Y4 antagonist |
| 0,536 | 0,126 | Membrane permeability inhibitor |
| 0,508 | 0,110 | Polyporoepsin inhibitor |
| 0,455 | 0,061 | Antineoplastic (non-Hodgkin's lymphoma) |
| 0,431 | 0,086 | Antiseborrheic |
| 0,416 | 0,084 | Trans-acenaphthene-1,2-diol dehydrogenase inhibitor |
| 0,402 | 0,071 | Analgesic |
| 0,343 | 0,028 | Maillard reaction inhibitor |
| 0,348 | 0,037 | Indanol dehydrogenase inhibitor |

| | | |
|-------|-------|--|
| 0,386 | 0,082 | APOA1 expression enhancer |
| 0,451 | 0,147 | Phosphatase inhibitor |
| 0,402 | 0,100 | HIF1A expression inhibitor |
| 0,365 | 0,069 | HMOX1 expression enhancer |
| 0,420 | 0,124 | Taurine dehydrogenase inhibitor |
| 0,360 | 0,065 | UGT2B12 substrate |
| 0,351 | 0,060 | CF transmembrane conductance regulator agonist |
| 0,367 | 0,089 | 5 Hydroxytryptamine release inhibitor |
| 0,426 | 0,150 | Acrocylindropepsin inhibitor |
| 0,426 | 0,150 | Chymosin inhibitor |
| 0,426 | 0,150 | Saccharopepsin inhibitor |
| 0,311 | 0,040 | Xenobiotic-transporting ATPase inhibitor |
| 0,416 | 0,155 | Calcium channel (voltage-sensitive) activator |
| 0,410 | 0,155 | CYP2J2 substrate |
| 0,362 | 0,111 | Pin1 inhibitor |
| 0,312 | 0,064 | Cytostatic |
| 0,331 | 0,088 | GABA aminotransferase inhibitor |
| 0,330 | 0,106 | Linoleate diol synthase inhibitor |
| 0,306 | 0,097 | Analgesic, non-opioid |
| 0,319 | 0,119 | Caspase 8 stimulant |
| 0,375 | 0,178 | Nicotinic alpha4beta4 receptor agonist |
| 0,367 | 0,190 | Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor |
| 0,350 | 0,198 | CYP2J substrate |
| 0,311 | 0,180 | Anaphylatoxin receptor antagonist |
| 0,355 | 0,226 | Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor |
| 0,319 | 0,194 | TP53 expression enhancer |
| 0,306 | 0,188 | NADPH-cytochrome-c2 reductase inhibitor |
| 0,311 | 0,220 | 5-O-(4-coumaroyl)-D-quinic acid 3'-monooxygenase inhibitor |
| 0,317 | 0,228 | 5 Hydroxytryptamine uptake stimulant |
| 0,302 | 0,255 | Glutamyl endopeptidase II inhibitor |
| 0,308 | 0,263 | Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor |
| 0,330 | 0,294 | Phobic disorders treatment |

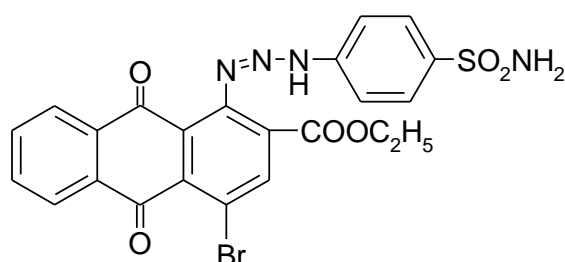


| | | |
|-------|-------|---|
| 0,854 | 0,006 | Aldehyde oxidase inhibitor |
| 0,842 | 0,004 | 3-Hydroxybenzoate 6-monooxygenase inhibitor |

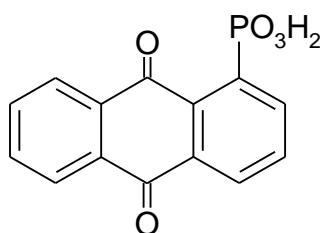
| | | |
|-------|-------|--|
| 0,773 | 0,006 | Phospholipid-translocating ATPase inhibitor |
| 0,731 | 0,005 | 4-Hydroxyphenylacetate 3-monooxygenase inhibitor |
| 0,715 | 0,003 | Loop diuretic |
| 0,702 | 0,030 | Benzoate-CoA ligase inhibitor |
| 0,663 | 0,006 | Choline-phosphate cytidyltransferase inhibitor |
| 0,663 | 0,008 | Eye irritation, inactive |
| 0,651 | 0,004 | Diuretic inhibitor |
| 0,661 | 0,021 | Oxidoreductase inhibitor |
| 0,637 | 0,004 | Para amino benzoic acid antagonist |
| 0,661 | 0,034 | NADPH peroxidase inhibitor |
| 0,636 | 0,043 | Glutamyl endopeptidase II inhibitor |
| 0,611 | 0,018 | CYP2C8 inhibitor |
| 0,590 | 0,008 | Non-steroidal antiinflammatory agent |
| 0,581 | 0,003 | Electrolyte absorption antagonist |
| 0,597 | 0,022 | Arylsulfate sulfotransferase inhibitor |
| 0,608 | 0,038 | Anaphylatoxin receptor antagonist |
| 0,564 | 0,007 | Thiopurine S-methyltransferase inhibitor |
| 0,580 | 0,025 | Adenomatous polyposis treatment |
| 0,585 | 0,041 | Phthalate 4,5-dioxygenase inhibitor |
| 0,546 | 0,005 | CYP19A1 expression inhibitor |
| 0,553 | 0,017 | Antiviral (Influenza) |
| 0,538 | 0,011 | 3'-Demethylstaurosporine O-methyltransferase inhibitor |
| 0,529 | 0,003 | Saluretic |
| 0,510 | 0,015 | Skin irritation, inactive |
| 0,524 | 0,035 | CYP2C9 substrate |
| 0,495 | 0,010 | Indanol dehydrogenase inhibitor |
| 0,510 | 0,027 | Creatininase inhibitor |
| 0,479 | 0,006 | Cyclooxygenase 1 inhibitor |
| 0,474 | 0,004 | O-aminophenol oxidase inhibitor |
| 0,511 | 0,042 | Nitrate reductase (cytochrome) inhibitor |
| 0,475 | 0,016 | Antipyretic |
| 0,462 | 0,008 | Lactate 2-monooxygenase inhibitor |
| 0,456 | 0,003 | Dihydropteroate synthase inhibitor |
| 0,473 | 0,026 | Thiol oxidase inhibitor |
| 0,458 | 0,035 | CYP2D15 substrate |
| 0,444 | 0,026 | Chitosanase inhibitor |
| 0,463 | 0,057 | Aminobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor |
| 0,450 | 0,049 | Alcohol O-acetyltransferase inhibitor |
| 0,415 | 0,017 | Gamma-glutamyltransferase inhibitor |
| 0,398 | 0,004 | Anthranilate phosphoribosyltransferase inhibitor |
| 0,398 | 0,011 | Diuretic |

| | | |
|-------|-------|--|
| 0,401 | 0,020 | Channel-conductance-controlling ATPase inhibitor |
| 0,383 | 0,004 | Arylamine N-Acetyltransferase substrate |
| 0,449 | 0,073 | Antiinflammatory |
| 0,391 | 0,015 | Dihydroorotase inhibitor |
| 0,384 | 0,011 | Antiviral (Influenza A) |
| 0,420 | 0,059 | Cl--transporting ATPase inhibitor |
| 0,419 | 0,060 | Apyrase inhibitor |
| 0,364 | 0,005 | Cyclooxygenase inhibitor |
| 0,438 | 0,080 | Glutamate-5-semialdehyde dehydrogenase inhibitor |
| 0,358 | 0,008 | Iodide peroxidase inhibitor |
| 0,385 | 0,036 | Pyruvate decarboxylase inhibitor |
| 0,389 | 0,041 | NADPH-ferrihemoprotein reductase inhibitor |
| 0,373 | 0,025 | Glycine-tRNA ligase inhibitor |
| 0,419 | 0,072 | Antiarthritic |
| 0,348 | 0,011 | Anthelmintic (Fasciola) |
| 0,366 | 0,031 | Thiosulfate dehydrogenase inhibitor |
| 0,356 | 0,030 | Endopeptidase La inhibitor |
| 0,393 | 0,071 | Polarisation stimulant |
| 0,336 | 0,017 | Age-related macular degeneration treatment |
| 0,334 | 0,016 | Trans-1,2-dihydrobenzene-1,2-diol dehydrogenase inhibitor |
| 0,383 | 0,065 | CYP4A11 substrate |
| 0,335 | 0,020 | Phenol 2-monoxygenase inhibitor |
| 0,356 | 0,047 | N-benzyloxycarbonylglycine hydrolase inhibitor |
| 0,351 | 0,043 | Antineoplastic (multiple myeloma) |
| 0,383 | 0,077 | Linoleate diol synthase inhibitor |
| 0,321 | 0,016 | Inositol oxygenase inhibitor |
| 0,374 | 0,072 | S-formylglutathione hydrolase inhibitor |
| 0,308 | 0,011 | Hexokinase inhibitor |
| 0,360 | 0,068 | Tpr proteinase (<i>Porphyromonas gingivalis</i>) inhibitor |
| 0,387 | 0,106 | Trans-acenaphthene-1,2-diol dehydrogenase inhibitor |
| 0,321 | 0,043 | PfA-M1 aminopeptidase inhibitor |
| 0,318 | 0,044 | CYP2C6 substrate |
| 0,372 | 0,103 | Aspartyltransferase inhibitor |
| 0,383 | 0,114 | Chloride peroxidase inhibitor |
| 0,349 | 0,080 | Hydroxylamine oxidase inhibitor |
| 0,334 | 0,068 | Leukotriene-B4 20-monoxygenase inhibitor |
| 0,365 | 0,107 | (R)-6-hydroxynicotine oxidase inhibitor |
| 0,342 | 0,090 | Glycerol-3-phosphate oxidase inhibitor |
| 0,305 | 0,055 | Antineoplastic (pancreatic cancer) |
| 0,324 | 0,078 | Prostaglandin-A1 DELTA-isomerase inhibitor |
| 0,315 | 0,070 | 3-Phytase inhibitor |

| | | |
|-------|-------|------------------------------------|
| 0,381 | 0,140 | Omptin inhibitor |
| 0,334 | 0,096 | Spermidine dehydrogenase inhibitor |



| | | |
|-------|-------|---|
| 0,433 | 0,010 | Antiuremic |
| 0,415 | 0,021 | PfA-M1 aminopeptidase inhibitor |
| 0,435 | 0,091 | Phospholipid-translocating ATPase inhibitor |
| 0,384 | 0,060 | HMGCS2 expression enhancer |
| 0,369 | 0,079 | 3-Hydroxybenzoate 6-monooxygenase inhibitor |
| 0,344 | 0,066 | Antiviral (Influenza) |
| 0,312 | 0,041 | Antipyretic |
| 0,327 | 0,074 | MAP3K5 inhibitor |
| 0,369 | 0,127 | Anaphylatoxin receptor antagonist |
| 0,341 | 0,132 | CYP2D15 substrate |
| 0,315 | 0,120 | Benzoate-CoA ligase inhibitor |
| 0,303 | 0,127 | Alcohol O-acetyltransferase inhibitor |
| 0,301 | 0,129 | Caspase 3 stimulant |

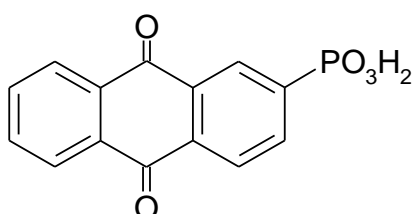


| | | |
|-------|-------|--|
| 0,615 | 0,058 | CYP2J2 substrate |
| 0,559 | 0,003 | Acetoacetate decarboxylase inhibitor |
| 0,590 | 0,035 | Glutathione thioesterase inhibitor |
| 0,575 | 0,022 | Trimethylamine-oxide aldolase inhibitor |
| 0,641 | 0,093 | Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor |
| 0,584 | 0,039 | Methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH) inhibitor |
| 0,548 | 0,006 | Phosphoenolpyruvate-protein phosphotransferase inhibitor |
| 0,562 | 0,020 | Urethanase inhibitor |
| 0,602 | 0,061 | Chlordecone reductase inhibitor |
| 0,586 | 0,049 | Omptin inhibitor |
| 0,560 | 0,027 | ADP-thymidine kinase inhibitor |

| | | |
|-------|-------|--|
| 0,550 | 0,018 | Choline-phosphate cytidyltransferase inhibitor |
| 0,546 | 0,015 | Undecaprenyl-phosphate mannosyltransferase inhibitor |
| 0,560 | 0,030 | Alopecia treatment |
| 0,543 | 0,015 | P-benzoquinone reductase (NADPH) inhibitor |
| 0,572 | 0,045 | Phthalate 4,5-dioxygenase inhibitor |
| 0,509 | 0,015 | Salicylate 1-monooxygenase inhibitor |
| 0,516 | 0,021 | Apyrase inhibitor |
| 0,600 | 0,107 | Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor |
| 0,534 | 0,041 | 27-Hydroxycholesterol 7alpha-monooxygenase inhibitor |
| 0,500 | 0,008 | Phosphoenolpyruvate mutase inhibitor |
| 0,506 | 0,016 | Glyoxylate oxidase inhibitor |
| 0,520 | 0,031 | Anticonvulsant |
| 0,521 | 0,069 | Antiseborrheic |
| 0,449 | 0,010 | Antiviral |
| 0,441 | 0,002 | Fructose-1,6-bisphosphatase inhibitor |
| 0,470 | 0,034 | Chenodeoxycholoyletaurine hydrolase inhibitor |
| 0,487 | 0,051 | Arginine 2-monooxygenase inhibitor |
| 0,444 | 0,010 | Metabolic disease treatment |
| 0,458 | 0,024 | Opheline kinase inhibitor |
| 0,458 | 0,024 | Taurocyamine kinase inhibitor |
| 0,446 | 0,013 | Dolichyl-phosphatase inhibitor |
| 0,440 | 0,009 | Prostatic (benign) hyperplasia treatment |
| 0,455 | 0,027 | Eye irritation, inactive |
| 0,453 | 0,024 | Carbon-monoxide dehydrogenase inhibitor |
| 0,474 | 0,047 | Endopeptidase So inhibitor |
| 0,448 | 0,021 | Ethanolamine-phosphate cytidyltransferase inhibitor |
| 0,439 | 0,012 | Bisphosphoglycerate mutase inhibitor |
| 0,455 | 0,028 | 2-Hydroxymuconate-semialdehyde hydrolase inhibitor |
| 0,443 | 0,018 | Sphinganine-1-phosphate aldolase inhibitor |
| 0,527 | 0,101 | Acrocyllindropepsin inhibitor |
| 0,527 | 0,101 | Chymosin inhibitor |
| 0,527 | 0,101 | Saccharopepsin inhibitor |
| 0,489 | 0,065 | Phospholipid-translocating ATPase inhibitor |
| 0,487 | 0,065 | Glycerol-ether monooxygenase inhibitor |
| 0,445 | 0,024 | Coccolysin inhibitor |
| 0,446 | 0,027 | Malate oxidase inhibitor |
| 0,455 | 0,037 | Aryl-acylamidase inhibitor |
| 0,420 | 0,003 | Glutamate (mGluR6) antagonist |
| 0,435 | 0,018 | Antiviral (Adenovirus) |
| 0,462 | 0,045 | L-glutamate oxidase inhibitor |
| 0,494 | 0,079 | Nicotinic alpha2beta2 receptor antagonist |

| | | |
|-------|-------|---|
| 0,439 | 0,024 | Undecaprenyldiphospho-muramoylpentapeptide beta-N-acetylglucosaminyltransferase inhibitor |
| 0,448 | 0,033 | N-hydroxyarylamine O-acetyltransferase inhibitor |
| 0,445 | 0,031 | Cis-1,2-dihydro-1,2-dihydroxynaphthalene dehydrogenase inhibitor |
| 0,459 | 0,047 | Gluconate 5-dehydrogenase inhibitor |
| 0,440 | 0,029 | H ⁺ -transporting two-sector ATPase inhibitor |
| 0,444 | 0,034 | Phosphoinositide 5-phosphatase inhibitor |
| 0,467 | 0,059 | (R)-6-hydroxynicotine oxidase inhibitor |
| 0,448 | 0,041 | Acetylerase inhibitor |
| 0,412 | 0,005 | Protein phosphatase inhibitor |
| 0,426 | 0,019 | Myeloblastin inhibitor |
| 0,429 | 0,025 | Hyponitrite reductase inhibitor |
| 0,432 | 0,029 | Sulfite dehydrogenase inhibitor |
| 0,468 | 0,066 | Chloride peroxidase inhibitor |
| 0,440 | 0,037 | tRNA-pseudouridine synthase I inhibitor |
| 0,423 | 0,022 | Quinoprotein glucose dehydrogenase inhibitor |
| 0,440 | 0,039 | Ferredoxin-NAD ⁺ reductase inhibitor |
| 0,440 | 0,039 | Naphthalene 1,2-dioxygenase inhibitor |
| 0,415 | 0,014 | Thiamine-triphosphatase inhibitor |
| 0,440 | 0,040 | Cyclohexanone monooxygenase inhibitor |
| 0,422 | 0,023 | Prenyl-diphosphatase inhibitor |
| 0,435 | 0,038 | N-formylmethionyl-peptidase inhibitor |
| 0,427 | 0,029 | Glucan 1,4-alpha-maltotetraohydrolase inhibitor |
| 0,402 | 0,005 | Protein-tyrosine phosphatase inhibitor |
| 0,399 | 0,004 | Protein-tyrosine phosphatase 1B inhibitor |
| 0,434 | 0,039 | 1-Alkylglycerophosphocholine O-acetyltransferase inhibitor |
| 0,439 | 0,044 | Dermatologic |
| 0,419 | 0,027 | Formate-dihydrofolate ligase inhibitor |
| 0,430 | 0,041 | Lysostaphin inhibitor |
| 0,415 | 0,026 | Venom exonuclease inhibitor |
| 0,451 | 0,064 | Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor |
| 0,414 | 0,027 | Cyclohexyl-isocyanide hydratase inhibitor |
| 0,445 | 0,058 | Hydrogen dehydrogenase inhibitor |
| 0,436 | 0,051 | Phenol O-methyltransferase inhibitor |
| 0,423 | 0,048 | Na ⁺ -transporting two-sector ATPase inhibitor |
| 0,433 | 0,058 | Polyamine-transporting ATPase inhibitor |
| 0,411 | 0,038 | D-lactaldehyde dehydrogenase inhibitor |
| 0,408 | 0,036 | Aspergillus nuclease S1 inhibitor |
| 0,416 | 0,059 | Nicotine dehydrogenase inhibitor |
| 0,381 | 0,025 | Antimutagenic |
| 0,407 | 0,051 | Gamma-guanidinobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor |

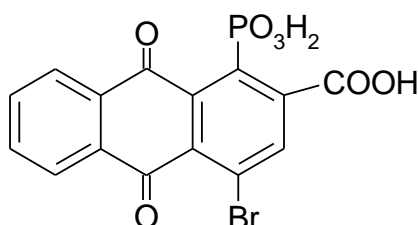
| | | |
|-------|-------|---|
| 0,369 | 0,014 | Phenol 2-monooxygenase inhibitor |
| 0,411 | 0,056 | CYP2A8 substrate |
| 0,414 | 0,061 | Manganese peroxidase inhibitor |
| 0,401 | 0,049 | Leukotriene-B4 20-monooxygenase inhibitor |
| 0,382 | 0,031 | ATP phosphoribosyltransferase inhibitor |
| 0,370 | 0,021 | L-threonine 3-dehydrogenase inhibitor |
| 0,371 | 0,023 | Tyrosine kinase inhibitor |
| 0,395 | 0,051 | Glucan 1,4-alpha-maltotriohydrolase inhibitor |
| 0,414 | 0,070 | Fibrolase inhibitor |
| 0,425 | 0,081 | 2-Hydroxyquinoline 8-monooxygenase inhibitor |
| 0,372 | 0,029 | Levansucrase inhibitor |
| 0,350 | 0,008 | GABA C receptor antagonist |
| 0,360 | 0,019 | Farnesyltranstransferase inhibitor |
| 0,383 | 0,043 | X-methyl-His dipeptidase inhibitor |
| 0,346 | 0,015 | Antineoplastic (melanoma) |
| 0,356 | 0,028 | N-acetyllactosamine synthase inhibitor |
| 0,371 | 0,043 | Phosphatidylinositol diacylglycerol-lyase inhibitor |
| 0,354 | 0,027 | DNA ligase (ATP) inhibitor |
| 0,335 | 0,008 | Abl kinase inhibitor |
| 0,402 | 0,076 | Vasoprotector |
| 0,333 | 0,007 | Phosphonoacetate hydrolase inhibitor |
| 0,394 | 0,069 | Cl--transporting ATPase inhibitor |
| 0,340 | 0,014 | Ferredoxin-nitrite reductase inhibitor |
| 0,335 | 0,010 | Tropinesterase inhibitor |
| 0,333 | 0,009 | Alkaline phosphatase inhibitor |
| 0,329 | 0,006 | Trans-octaprenyltranstransferase inhibitor |
| 0,396 | 0,074 | CYP2D15 substrate |
| 0,351 | 0,029 | Antiosteoporotic |
| 0,325 | 0,006 | Antiviral (HIV) |
| 0,325 | 0,040 | Antitoxic |



| | | |
|-------|-------|---|
| 0,716 | 0,009 | Anticonvulsant |
| 0,722 | 0,017 | Ribulose-phosphate 3-epimerase inhibitor |
| 0,699 | 0,006 | Prostate disorders treatment |
| 0,697 | 0,011 | 3-Hydroxybenzoate 6-monooxygenase inhibitor |
| 0,682 | 0,004 | Prostatic (benign) hyperplasia treatment |

| | | |
|-------|-------|--|
| 0,688 | 0,015 | Phosphatase inhibitor |
| 0,685 | 0,018 | Alkane 1-monooxygenase inhibitor |
| 0,662 | 0,007 | Angiogenesis inhibitor |
| 0,678 | 0,025 | Dehydro-L-gulonate decarboxylase inhibitor |
| 0,653 | 0,004 | Calcium regulator |
| 0,670 | 0,024 | Complement factor D inhibitor |
| 0,648 | 0,002 | Antiviral (Hepatitis B) |
| 0,628 | 0,013 | Dermatologic |
| 0,579 | 0,070 | CYP2J2 substrate |
| 0,554 | 0,058 | Omptin inhibitor |
| 0,531 | 0,036 | Trans-acenaphthene-1,2-diol dehydrogenase inhibitor |
| 0,538 | 0,044 | Glutathione thiolesterase inhibitor |
| 0,532 | 0,038 | Alopecia treatment |
| 0,505 | 0,015 | L-glucuronate reductase inhibitor |
| 0,498 | 0,007 | Phosphoenolpyruvate-protein phosphotransferase inhibitor |
| 0,488 | 0,007 | Antiacne |
| 0,527 | 0,047 | Limulus clotting factor B inhibitor |
| 0,511 | 0,033 | ADP-thymidine kinase inhibitor |
| 0,485 | 0,008 | Metabolic disease treatment |
| 0,549 | 0,072 | Chlordecone reductase inhibitor |
| 0,530 | 0,063 | Antineoplastic |
| 0,494 | 0,027 | Apyrase inhibitor |
| 0,492 | 0,027 | Urethanase inhibitor |
| 0,469 | 0,008 | Focal adhesion kinase inhibitor |
| 0,463 | 0,003 | Protein-tyrosine phosphatase 1B inhibitor |
| 0,473 | 0,015 | RELA expression inhibitor |
| 0,472 | 0,019 | Salicylate 1-monooxygenase inhibitor |
| 0,520 | 0,067 | Mucositis treatment |
| 0,411 | 0,025 | Antiviral (Adenovirus) |
| 0,446 | 0,061 | Arginine 2-monooxygenase inhibitor |
| 0,388 | 0,005 | Abl kinase inhibitor |
| 0,411 | 0,030 | Opheline kinase inhibitor |
| 0,411 | 0,030 | Taurocyamine kinase inhibitor |
| 0,454 | 0,081 | Glyceryl-ether monooxygenase inhibitor |
| 0,394 | 0,035 | Formate-dihydrofolate ligase inhibitor |
| 0,381 | 0,024 | Pancreatic ribonuclease inhibitor |
| 0,388 | 0,031 | Hyponitrite reductase inhibitor |
| 0,436 | 0,081 | Chloride peroxidase inhibitor |
| 0,380 | 0,025 | Myeloblastin inhibitor |
| 0,439 | 0,084 | Antiseborrheic |
| 0,396 | 0,053 | Menopausal disorders treatment |

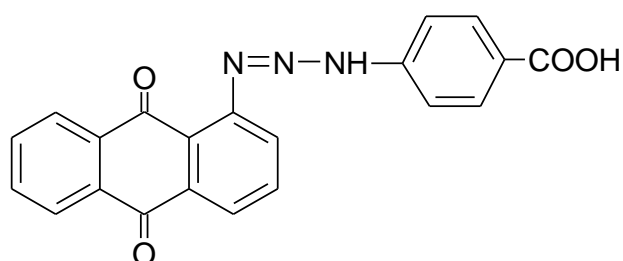
| | | |
|-------|-------|---|
| 0,391 | 0,053 | Glyoxylate reductase inhibitor |
| 0,362 | 0,025 | Antiepileptic |
| 0,380 | 0,051 | Lysostaphin inhibitor |
| 0,399 | 0,078 | Dimethylargininase inhibitor |
| 0,339 | 0,019 | Phenol 2-monooxygenase inhibitor |
| 0,340 | 0,032 | Antimutagenic |
| 0,392 | 0,090 | GST A substrate |
| 0,326 | 0,028 | Antiviral |
| 0,361 | 0,100 | Vasoprotector |
| 0,318 | 0,060 | N-benzoyloxycarbonylglycine hydrolase inhibitor |
| 0,309 | 0,090 | Hypolipemic |
| 0,337 | 0,145 | Cytoprotectant |



| | | |
|-------|-------|---|
| 0,522 | 0,004 | Antiviral (Hepatitis B) |
| 0,484 | 0,008 | Antiviral (Adenovirus) |
| 0,489 | 0,013 | RELA expression inhibitor |
| 0,534 | 0,059 | Mannotetraose 2-alpha-N-acetylglucosaminyltransferase inhibitor |
| 0,482 | 0,016 | Antimutagenic |
| 0,477 | 0,013 | 4-Chlorophenylacetate 3,4-dioxygenase inhibitor |
| 0,477 | 0,013 | N-carbamoyl-L-amino-acid hydrolase inhibitor |
| 0,467 | 0,015 | D-xylulose reductase inhibitor |
| 0,457 | 0,013 | N-hydroxy-2-acetamidofluorene reductase inhibitor |
| 0,447 | 0,005 | Protein phosphatase inhibitor |
| 0,451 | 0,009 | Glucosamine-6-phosphate deaminase inhibitor |
| 0,513 | 0,073 | Ompin inhibitor |
| 0,455 | 0,014 | Plasmanyethanolamine desaturase inhibitor |
| 0,455 | 0,015 | 3-Hydroxy-4-oxoquinoline 2,4-dioxygenase inhibitor |
| 0,456 | 0,016 | 3-Cyanoalanine hydratase inhibitor |
| 0,452 | 0,014 | 3-Hydroxybenzoate 4-monooxygenase inhibitor |
| 0,443 | 0,007 | Aspartate-tRNA ligase inhibitor |
| 0,445 | 0,010 | Phosphoenolpyruvate-protein phosphotransferase inhibitor |
| 0,454 | 0,019 | Venom exonuclease inhibitor |
| 0,492 | 0,058 | Venombin AB inhibitor |
| 0,454 | 0,026 | Glycerol-3-phosphate oxidase inhibitor |
| 0,432 | 0,005 | Protein-tyrosine phosphatase inhibitor |

| | | |
|-------|-------|--|
| 0,484 | 0,057 | Alopecia treatment |
| 0,498 | 0,073 | Phthalate 4,5-dioxygenase inhibitor |
| 0,429 | 0,005 | Acetoacetate decarboxylase inhibitor |
| 0,441 | 0,017 | Guanidinoacetate kinase inhibitor |
| 0,436 | 0,012 | Dihydroxy-acid dehydratase inhibitor |
| 0,485 | 0,063 | Glucan endo-1,3-beta-D-glucosidase inhibitor |
| 0,440 | 0,018 | Magnesium-protoporphyrin IX monomethyl ester (oxidative) cyclase inhibitor |
| 0,432 | 0,009 | Hydroxymethylbilane synthase inhibitor |
| 0,429 | 0,031 | 4-Methoxybenzoate monooxygenase (O-demethylating) inhibitor |
| 0,401 | 0,004 | Protein-tyrosine phosphatase 1B inhibitor |
| 0,418 | 0,021 | Dimethylmaleate hydratase inhibitor |
| 0,413 | 0,019 | 4-Chlorobenzoyl-CoA dehalogenase inhibitor |
| 0,409 | 0,015 | Glucose 1-dehydrogenase inhibitor |
| 0,406 | 0,014 | 3'-Nucleotidase inhibitor |
| 0,435 | 0,045 | Dermatologic |
| 0,380 | 0,003 | Kainate receptor 3 antagonist |
| 0,382 | 0,006 | Alanine dehydrogenase inhibitor |
| 0,394 | 0,019 | CDP-4-dehydro-6-deoxyglucose reductase inhibitor |
| 0,387 | 0,013 | Lactate 2-monooxygenase inhibitor |
| 0,507 | 0,133 | Antieczematic |
| 0,395 | 0,039 | Chitosanase inhibitor |
| 0,365 | 0,008 | Diphosphomevalonate decarboxylase inhibitor |
| 0,386 | 0,031 | Histidinol-phosphatase inhibitor |
| 0,379 | 0,024 | Pancreatic ribonuclease inhibitor |
| 0,366 | 0,012 | N-acetylneuraminatase 4-O-acetyltransferase inhibitor |
| 0,355 | 0,004 | UDP-N-acetylglucosamine 1-carboxyvinyltransferase inhibitor |
| 0,434 | 0,083 | Cytoprotectant |
| 0,361 | 0,011 | (S)-3-amino-2-methylpropionate transaminase inhibitor |
| 0,364 | 0,019 | Vomilenine glucosyltransferase inhibitor |
| 0,413 | 0,068 | Lipoprotein lipase inhibitor |
| 0,361 | 0,017 | Fumarate reductase (NADH) inhibitor |
| 0,431 | 0,086 | Thioredoxin inhibitor |
| 0,430 | 0,086 | Antiseborrheic |
| 0,453 | 0,109 | Platelet adhesion inhibitor |
| 0,346 | 0,003 | Kainate receptor 4 antagonist |
| 0,361 | 0,018 | 2-Enoate reductase inhibitor |
| 0,352 | 0,009 | Phosphoserine phosphatase inhibitor |
| 0,361 | 0,018 | 3-Carboxyethylcatechol 2,3-dioxygenase inhibitor |
| 0,357 | 0,015 | Galactokinase inhibitor |
| 0,375 | 0,034 | Prolyl aminopeptidase inhibitor |
| 0,411 | 0,079 | Cyclic AMP agonist |

| | | |
|-------|-------|---|
| 0,322 | 0,020 | Choline kinase inhibitor |
| 0,313 | 0,011 | Acyl-lysine deacylase inhibitor |
| 0,308 | 0,006 | Phosphoenolpyruvate carboxykinase (diphosphate) inhibitor |
| 0,355 | 0,054 | Cathepsin T inhibitor |
| 0,345 | 0,043 | Antiinflammatory, intestinal |
| 0,315 | 0,013 | Acetylenecarboxylate hydratase inhibitor |
| 0,312 | 0,011 | Alkaline phosphatase inhibitor |
| 0,310 | 0,020 | Aminocarboxymuconate-semialdehyde decarboxylase inhibitor |
| 0,301 | 0,033 | Polyribonucleotide nucleotidyltransferase inhibitor |
| 0,345 | 0,079 | Transcription factor NF kappa B stimulant |
| 0,345 | 0,079 | Transcription factor stimulant |

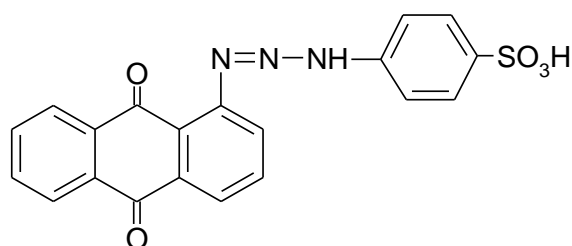


| | | |
|-------|-------|--|
| 0,643 | 0,090 | Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor |
| 0,564 | 0,011 | Antiprotozoal (Trypanosoma) |
| 0,580 | 0,028 | Peroxidase inhibitor |
| 0,597 | 0,088 | Antieczematic |
| 0,532 | 0,062 | Antineoplastic |
| 0,506 | 0,036 | Formaldehyde transketolase inhibitor |
| 0,470 | 0,003 | Beta-Lysine 5,6-aminomutase inhibitor |
| 0,468 | 0,007 | Antiuremic |
| 0,475 | 0,015 | 2-Oxoaldehyde dehydrogenase (NADP+) inhibitor |
| 0,518 | 0,059 | Anaphylatoxin receptor antagonist |
| 0,560 | 0,103 | CYP2J substrate |
| 0,476 | 0,030 | Tpr proteinase (Porphyromonas gingivalis) inhibitor |
| 0,467 | 0,021 | Cyanoalanine nitrilase inhibitor |
| 0,461 | 0,016 | Magnesium-protoporphyrin IX monomethyl ester (oxidative) cyclase inhibitor |
| 0,464 | 0,021 | Cholestanetriol 26-monooxygenase inhibitor |
| 0,448 | 0,012 | N-acetyl-gamma-glutamyl-phosphate reductase inhibitor |
| 0,473 | 0,037 | Histidine N-acetyltransferase inhibitor |
| 0,478 | 0,042 | Thromboxane B2 antagonist |
| 0,490 | 0,054 | Lysine 2,3-aminomutase inhibitor |
| 0,465 | 0,030 | Cytostatic |
| 0,464 | 0,032 | Nucleoside oxidase (H2O2-forming) inhibitor |
| 0,448 | 0,016 | Glutathione dehydrogenase (ascorbate) inhibitor |
| 0,450 | 0,021 | Bothrolysin inhibitor |

| | | |
|-------|-------|---|
| 0,476 | 0,048 | Exoribonuclease II inhibitor |
| 0,440 | 0,012 | 2,4-Diaminopentanoate dehydrogenase inhibitor |
| 0,440 | 0,012 | 3-Hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase inhibitor |
| 0,440 | 0,012 | Lysine 6-dehydrogenase inhibitor |
| 0,446 | 0,019 | Quinoprotein glucose dehydrogenase inhibitor |
| 0,443 | 0,017 | Acetylmornithine deacetylase inhibitor |
| 0,444 | 0,019 | N-Acyl-D-aspartate deacylase inhibitor |
| 0,440 | 0,015 | Camphor 1,2-monooxygenase inhibitor |
| 0,447 | 0,023 | Histidinol-phosphatase inhibitor |
| 0,532 | 0,108 | Fibrinolytic |
| 0,450 | 0,027 | Eye irritation, inactive |
| 0,441 | 0,018 | D-alanine 2-hydroxymethyltransferase inhibitor |
| 0,439 | 0,021 | Crotonoyl-[acyl-carrier-protein] hydratase inhibitor |
| 0,469 | 0,051 | Erythropoiesis stimulant |
| 0,448 | 0,030 | Phosphopantothenoylcysteine decarboxylase inhibitor |
| 0,450 | 0,033 | 4-Hydroxyproline epimerase inhibitor |
| 0,433 | 0,015 | Styrene-oxide isomerase inhibitor |
| 0,437 | 0,020 | Uroporphyrinogen-III synthase inhibitor |
| 0,451 | 0,035 | Mitochondrial processing peptidase inhibitor |
| 0,438 | 0,023 | Gluconolactonase inhibitor |
| 0,489 | 0,076 | Platelet aggregation stimulant |
| 0,427 | 0,016 | 2,6-Dihydroxypyridine 3-monooxygenase inhibitor |
| 0,435 | 0,025 | Fructan beta-fructosidase inhibitor |
| 0,436 | 0,025 | Pyruvate decarboxylase inhibitor |
| 0,427 | 0,017 | Phenylalanine(histidine) transaminase inhibitor |
| 0,450 | 0,042 | Centromere associated protein inhibitor |
| 0,417 | 0,009 | Aspartate-tRNA ligase inhibitor |
| 0,441 | 0,033 | Urethanase inhibitor |
| 0,418 | 0,011 | Lombricine kinase inhibitor |
| 0,415 | 0,008 | Acetoin dehydrogenase inhibitor |
| 0,411 | 0,007 | Antiviral (Influenza A) |
| 0,448 | 0,044 | Alkenylglycerophosphoethanolamine hydrolase inhibitor |
| 0,417 | 0,014 | Cyclopentanone monooxygenase inhibitor |
| 0,406 | 0,004 | Glycine transaminase inhibitor |
| 0,471 | 0,069 | Glucan endo-1,3-beta-D-glucosidase inhibitor |
| 0,452 | 0,053 | Biotinidase inhibitor |
| 0,423 | 0,026 | Glycolate dehydrogenase inhibitor |
| 0,415 | 0,017 | 4-Chlorophenylacetate 3,4-dioxygenase inhibitor |
| 0,447 | 0,050 | Superoxide dismutase inhibitor |
| 0,438 | 0,043 | Acetylerase inhibitor |
| 0,427 | 0,033 | EIF4E expression inhibitor |

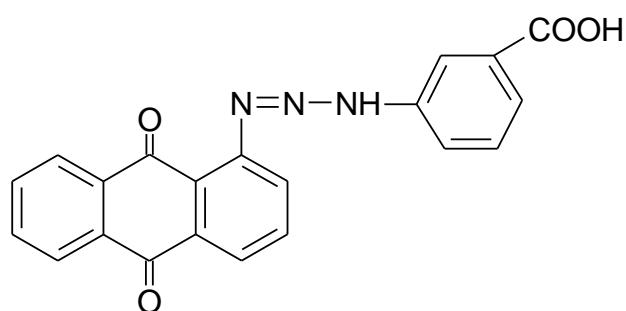
| | | |
|-------|-------|---|
| 0,525 | 0,133 | Membrane permeability inhibitor |
| 0,417 | 0,025 | 3-Cyanoalanine hydratase inhibitor |
| 0,397 | 0,005 | Diaminopropionate ammonia-lyase inhibitor |
| 0,421 | 0,031 | Long-chain-aldehyde dehydrogenase inhibitor |
| 0,433 | 0,045 | ADP-thymidine kinase inhibitor |
| 0,401 | 0,013 | N-acetylneuraminate synthase inhibitor |
| 0,516 | 0,130 | Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor |
| 0,404 | 0,019 | Plasmanylethanolamine desaturase inhibitor |
| 0,404 | 0,020 | Glycogen synthase stimulant |
| 0,401 | 0,019 | CDP-4-dehydro-6-deoxyglucose reductase inhibitor |
| 0,395 | 0,013 | Thiamine pyridinylase inhibitor |
| 0,397 | 0,016 | Guanidinoacetase inhibitor |
| 0,400 | 0,020 | D-xylulose reductase inhibitor |
| 0,413 | 0,034 | Chitosanase inhibitor |
| 0,385 | 0,005 | Magnesium-protoporphyrin IX methyltransferase inhibitor |
| 0,392 | 0,013 | Aryl-alcohol dehydrogenase (NADP+) inhibitor |
| 0,382 | 0,004 | Azobenzene reductase inhibitor |
| 0,412 | 0,034 | 2-Hydroxymuconate-semialdehyde hydrolase inhibitor |
| 0,398 | 0,021 | Ornithine cyclodeaminase inhibitor |
| 0,438 | 0,061 | Fragilysin inhibitor |
| 0,418 | 0,041 | Antiviral (Influenza) |
| 0,450 | 0,074 | Alopecia treatment |
| 0,394 | 0,032 | Antiviral (Adenovirus) |
| 0,375 | 0,039 | Antituberculosic |
| 0,340 | 0,005 | Serine-glyoxylate transaminase inhibitor |
| 0,346 | 0,011 | Glycerol dehydrogenase (NADP+) inhibitor |
| 0,346 | 0,012 | Hippurate hydrolase inhibitor |
| 0,326 | 0,004 | Antiprotozoal (Babesia) |
| 0,330 | 0,011 | Cysteine synthase inhibitor |
| 0,365 | 0,058 | CDP-diacylglycerol-serine O-phosphatidyltransferase inhibitor |
| 0,321 | 0,014 | Anthranilate 3-monooxygenase (deaminating) inhibitor |
| 0,316 | 0,010 | Isoquinoline 1-oxidoreductase inhibitor |
| 0,346 | 0,041 | Coccolysin inhibitor |
| 0,311 | 0,007 | Xanthine oxidase inhibitor |
| 0,458 | 0,155 | CYP2H substrate |
| 0,347 | 0,056 | Antimycobacterial |
| 0,308 | 0,019 | Glycerol-1-phosphatase inhibitor |
| 0,317 | 0,032 | Ubiquitin thiolesterase inhibitor |
| 0,335 | 0,051 | Dextranase inhibitor |
| 0,322 | 0,039 | Antipyretic |
| 0,333 | 0,055 | Loop diuretic |

| | | |
|-------|-------|---|
| 0,393 | 0,114 | Antineoplastic (non-Hodgkin's lymphoma) |
| 0,311 | 0,042 | Antiprotozoal |



| | | |
|-------|-------|---|
| 0,757 | 0,005 | L-glucuronate reductase inhibitor |
| 0,756 | 0,005 | Antiprotozoal (Trypanosoma) |
| 0,761 | 0,016 | Feruloyl esterase inhibitor |
| 0,745 | 0,001 | Azobenzene reductase inhibitor |
| 0,741 | 0,004 | Indanol dehydrogenase inhibitor |
| 0,738 | 0,005 | (S)-6-hydroxynicotine oxidase inhibitor |
| 0,736 | 0,005 | Cholestanetriol 26-monooxygenase inhibitor |
| 0,732 | 0,004 | Alcohol O-acetyltransferase inhibitor |
| 0,708 | 0,003 | Mannosyl-glycoprotein endo-beta-N-acetylglucosaminidase inhibitor |
| 0,688 | 0,004 | Alcohol dehydrogenase (NADP+) inhibitor |
| 0,684 | 0,003 | Ferredoxin hydrogenase inhibitor |
| 0,679 | 0,003 | Antiviral (Influenza A) |
| 0,679 | 0,008 | 4-Hydroxyphenylacetate 3-monooxygenase inhibitor |
| 0,672 | 0,001 | 1,2-alpha-L-fucosidase inhibitor |
| 0,666 | 0,006 | Crotonoyl-[acyl-carrier-protein] hydratase inhibitor |
| 0,662 | 0,003 | Antihemorrhagic |
| 0,659 | 0,003 | Glycine-tRNA ligase inhibitor |
| 0,671 | 0,016 | IgA-specific serine endopeptidase inhibitor |
| 0,668 | 0,016 | Bisphosphoglycerate phosphatase inhibitor |
| 0,651 | 0,005 | Glyoxylate oxidase inhibitor |
| 0,646 | 0,002 | Methylglutamate dehydrogenase inhibitor |
| 0,655 | 0,012 | Platelet aggregation stimulant |
| 0,639 | 0,001 | Protein-tyrosine phosphatase beta inhibitor |
| 0,645 | 0,015 | Vasoprotector |
| 0,648 | 0,021 | 2-Hydroxyquinoline 8-monooxygenase inhibitor |
| 0,615 | 0,001 | Maleate isomerase inhibitor |
| 0,615 | 0,008 | Nicotine dehydrogenase inhibitor |
| 0,612 | 0,007 | Salicylate 1-monooxygenase inhibitor |
| 0,618 | 0,013 | IgA-specific metalloendopeptidase inhibitor |
| 0,605 | 0,009 | 2-Haloacid dehalogenase inhibitor |
| 0,593 | 0,005 | Cyanoalanine nitrilase inhibitor |
| 0,649 | 0,062 | Membrane permeability inhibitor |

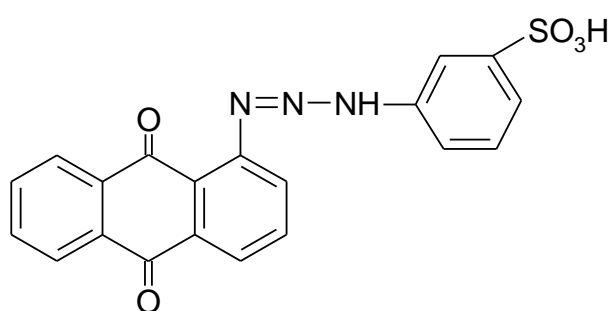
| | | |
|-------|-------|---|
| 0,587 | 0,007 | CDP-4-dehydro-6-deoxyglucose reductase inhibitor |
| 0,578 | 0,005 | Linoleoyl-CoA desaturase inhibitor |
| 0,586 | 0,013 | Choline-phosphate cytidyltransferase inhibitor |
| 0,581 | 0,012 | Alanine-tRNA ligase inhibitor |
| 0,577 | 0,016 | Glyoxylate reductase inhibitor |
| 0,573 | 0,012 | Shikimate O-hydroxycinnamoyltransferase inhibitor |
| 0,562 | 0,005 | Coenzyme-B sulfoethylthiotransferase inhibitor |
| 0,569 | 0,013 | Apyrase inhibitor |
| 0,570 | 0,017 | Sulfur reductase inhibitor |
| 0,530 | 0,004 | Acetoacetate decarboxylase inhibitor |
| 0,534 | 0,009 | Antituberculosic |
| 0,513 | 0,008 | 3-Cyanoalanine hydratase inhibitor |
| 0,548 | 0,048 | GST A substrate |
| 0,534 | 0,037 | Antiviral (Picornavirus) |
| 0,511 | 0,015 | Pyruvate decarboxylase inhibitor |
| 0,526 | 0,033 | Superoxide dismutase inhibitor |
| 0,510 | 0,021 | Antiviral (Influenza) |
| 0,486 | 0,006 | (S)-3-hydroxyacid ester dehydrogenase inhibitor |
| 0,499 | 0,019 | Antimycobacterial |
| 0,491 | 0,029 | S-formylglutathione hydrolase inhibitor |
| 0,425 | 0,002 | Nucleotidase inhibitor |
| 0,430 | 0,008 | Nitrile hydratase inhibitor |
| 0,427 | 0,009 | Hemostatic |
| 0,354 | 0,002 | Magnolysin inhibitor |
| 0,395 | 0,048 | Antiinfective |
| 0,340 | 0,009 | D-lactate dehydrogenase (cytochrome) inhibitor |
| 0,357 | 0,028 | Antiprotozoal |
| 0,337 | 0,046 | Antiprotozoal (Amoeba) |
| 0,319 | 0,035 | Urease inhibitor |
| 0,310 | 0,032 | Lactose synthase inhibitor |
| 0,431 | 0,155 | Polyporopepsin inhibitor |
| 0,309 | 0,034 | Antiseptic |
| 0,329 | 0,136 | Antineoplastic |



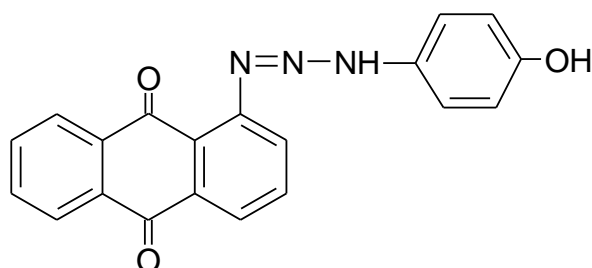
| | | |
|-------|-------|---|
| 0,594 | 0,033 | Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor |
| 0,571 | 0,011 | Antiprotozoal (Trypanosoma) |
| 0,581 | 0,023 | Arylsulfate sulfotransferase inhibitor |
| 0,571 | 0,015 | Cis-1,2-dihydro-1,2-dihydroxynaphthalene dehydrogenase inhibitor |
| 0,582 | 0,034 | Arginine 2-monooxygenase inhibitor |
| 0,547 | 0,032 | Trans-acenaphthene-1,2-diol dehydrogenase inhibitor |
| 0,555 | 0,042 | Phospholipid-translocating ATPase inhibitor |
| 0,505 | 0,006 | Gallate decarboxylase inhibitor |
| 0,535 | 0,036 | Polyamine-transporting ATPase inhibitor |
| 0,504 | 0,006 | Nitrilase inhibitor |
| 0,543 | 0,059 | Antineoplastic |
| 0,567 | 0,102 | Antieczematic |
| 0,474 | 0,008 | Antineoplastic (ovarian cancer) |
| 0,496 | 0,032 | Aspartyltransferase inhibitor |
| 0,464 | 0,007 | Trimethylamine dehydrogenase inhibitor |
| 0,470 | 0,014 | Guanidinoacetate kinase inhibitor |
| 0,493 | 0,037 | Phenol O-methyltransferase inhibitor |
| 0,474 | 0,019 | Opine dehydrogenase inhibitor |
| 0,505 | 0,051 | 2-Hydroxyquinoline 8-monooxygenase inhibitor |
| 0,464 | 0,030 | Cytostatic |
| 0,443 | 0,010 | Glutaminase inhibitor |
| 0,495 | 0,062 | Alkenylglycerophosphocholine hydrolase inhibitor |
| 0,434 | 0,010 | Antiuremic |
| 0,417 | 0,007 | Antiviral (Influenza A) |
| 0,510 | 0,100 | CYP2J2 substrate |
| 0,498 | 0,098 | Kidney function stimulant |
| 0,435 | 0,036 | Antiviral (Influenza) |
| 0,393 | 0,024 | N-Acyl-D-aspartate deacylase inhibitor |
| 0,363 | 0,007 | Magnesium-protoporphyrin IX methyltransferase inhibitor |
| 0,373 | 0,017 | Thiamine pyridinylase inhibitor |
| 0,398 | 0,044 | 4-Hydroxyproline epimerase inhibitor |
| 0,429 | 0,076 | Insulysin inhibitor |
| 0,393 | 0,041 | Nucleoside oxidase (H ₂ O ₂ -forming) inhibitor |
| 0,408 | 0,056 | Centromere associated protein inhibitor |

| | | |
|-------|-------|---|
| 0,371 | 0,023 | Dihydrodipicolinate reductase inhibitor |
| 0,354 | 0,007 | Diaminopropionate ammonia-lyase inhibitor |
| 0,351 | 0,004 | Antiprotozoal (Babesia) |
| 0,355 | 0,009 | Glycine hydroxymethyltransferase inhibitor |
| 0,411 | 0,067 | Biotinidase inhibitor |
| 0,384 | 0,042 | Urethanase inhibitor |
| 0,396 | 0,054 | Plastoquinol-plastocyanin reductase inhibitor |
| 0,394 | 0,053 | Acetylerase inhibitor |
| 0,378 | 0,039 | Long-chain-aldehyde dehydrogenase inhibitor |
| 0,368 | 0,030 | PfA-M1 aminopeptidase inhibitor |
| 0,402 | 0,065 | Superoxide dismutase inhibitor |
| 0,376 | 0,039 | Antituberculosic |
| 0,356 | 0,024 | Maillard reaction inhibitor |
| 0,355 | 0,023 | 4-Chlorophenylacetate 3,4-dioxygenase inhibitor |
| 0,402 | 0,069 | Alcohol O-acetyltransferase inhibitor |
| 0,355 | 0,024 | CDP-4-dehydro-6-deoxyglucose reductase inhibitor |
| 0,387 | 0,055 | ADP-thymidine kinase inhibitor |
| 0,422 | 0,091 | Alopecia treatment |
| 0,355 | 0,025 | Plasmanylethanolamine desaturase inhibitor |
| 0,350 | 0,022 | Guanidinoacetase inhibitor |
| 0,362 | 0,034 | DNA-3-methyladenine glycosylase I inhibitor |
| 0,345 | 0,018 | L-amino-acid oxidase inhibitor |
| 0,357 | 0,030 | Benzaldehyde dehydrogenase (NADP+) inhibitor |
| 0,344 | 0,017 | Aryl-alcohol dehydrogenase (NADP+) inhibitor |
| 0,354 | 0,028 | Ornithine cyclodeaminase inhibitor |
| 0,369 | 0,043 | Antiviral (Adenovirus) |
| 0,341 | 0,016 | Trans-pentaprenyltranstransferase inhibitor |
| 0,349 | 0,024 | D-xylulose reductase inhibitor |
| 0,399 | 0,075 | Fragilysin inhibitor |
| 0,330 | 0,006 | Alanine transaminase inhibitor |
| 0,347 | 0,024 | Indolepyruvate C-methyltransferase inhibitor |
| 0,387 | 0,064 | Rubredoxin-NAD+ reductase inhibitor |
| 0,421 | 0,098 | Glycerol-ether monooxygenase inhibitor |
| 0,356 | 0,034 | Thiosulfate dehydrogenase inhibitor |
| 0,472 | 0,151 | Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor |
| 0,350 | 0,029 | N-hydroxy-2-acetamidofluorene reductase inhibitor |
| 0,338 | 0,017 | N-acetylneuraminase synthase inhibitor |
| 0,339 | 0,018 | Pyruvate dehydrogenase (cytochrome) inhibitor |
| 0,339 | 0,018 | Trans-2-enoyl-CoA reductase (NAD+) inhibitor |
| 0,353 | 0,033 | Glutarate-semialdehyde dehydrogenase inhibitor |
| 0,391 | 0,071 | Nucleotide metabolism regulator |

| | | |
|-------|-------|--|
| 0,362 | 0,043 | 2-Hydroxymuconate-semialdehyde hydrolase inhibitor |
| 0,389 | 0,071 | Sphinganine kinase inhibitor |
| 0,328 | 0,010 | Asparagine-tRNA ligase inhibitor |
| 0,367 | 0,050 | Methylumbelliferyl-acetate deacetylase inhibitor |
| 0,372 | 0,055 | Phosphoinositide 5-phosphatase inhibitor |
| 0,336 | 0,019 | Mcl-1 antagonist |
| 0,393 | 0,076 | Nitrate reductase (cytochrome) inhibitor |
| 0,344 | 0,027 | 3-Hydroxy-4-oxoquinoline 2,4-dioxygenase inhibitor |
| 0,356 | 0,040 | 3'-Demethylstaurosporine O-methyltransferase inhibitor |
| 0,358 | 0,042 | Skeletal muscle relaxant |
| 0,380 | 0,065 | HMOX1 expression enhancer |
| 0,393 | 0,078 | Apyrase inhibitor |
| 0,345 | 0,030 | Aminomuconate-semialdehyde dehydrogenase inhibitor |
| 0,326 | 0,012 | Blasticidin-S deaminase inhibitor |
| 0,341 | 0,027 | L-threonine 3-dehydrogenase inhibitor |
| 0,357 | 0,044 | Cytochrome-b5 reductase inhibitor |
| 0,324 | 0,012 | Uric acid excretion stimulant |
| 0,371 | 0,059 | Malate oxidase inhibitor |
| 0,367 | 0,055 | Sulfite dehydrogenase inhibitor |
| 0,354 | 0,042 | Poly(beta-D-mannuronate) lyase inhibitor |
| 0,350 | 0,040 | Arylesterase inhibitor |
| 0,353 | 0,043 | Loop diuretic |
| 0,348 | 0,039 | Taurine-2-oxoglutarate transaminase inhibitor |
| 0,342 | 0,034 | Gamma-glutamyltransferase inhibitor |
| 0,379 | 0,071 | RNA-directed RNA polymerase inhibitor |
| 0,388 | 0,080 | APOA1 expression enhancer |
| 0,430 | 0,133 | Platelet adhesion inhibitor |
| 0,332 | 0,036 | Antipyretic |
| 0,345 | 0,057 | Antimycobacterial |
| 0,312 | 0,042 | Antiprotozoal |
| 0,383 | 0,125 | Antiviral (Picornavirus) |



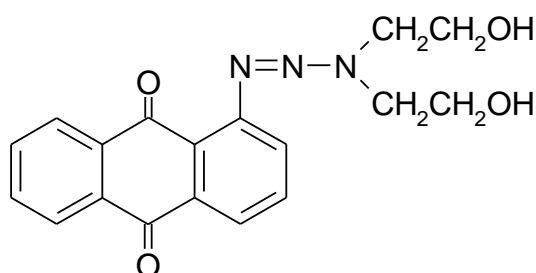
| | | |
|-------|-------|---|
| 0,769 | 0,004 | Antiprotozoal (Trypanosoma) |
| 0,709 | 0,006 | 4-Hydroxyphenylacetate 3-monooxygenase inhibitor |
| 0,701 | 0,003 | Mannosyl-glycoprotein endo-beta-N-acetylglucosaminidase inhibitor |
| 0,718 | 0,020 | Feruloyl esterase inhibitor |
| 0,691 | 0,003 | Antiviral (Influenza A) |
| 0,619 | 0,007 | Glyoxylate oxidase inhibitor |
| 0,608 | 0,003 | Antihemorrhagic |
| 0,589 | 0,021 | Vasoprotector |
| 0,568 | 0,011 | 2-Haloacid dehalogenase inhibitor |
| 0,562 | 0,008 | Cyanoalanine nitrilase inhibitor |
| 0,558 | 0,008 | Antituberculosic |
| 0,554 | 0,017 | Antiviral (Influenza) |
| 0,609 | 0,083 | Membrane permeability inhibitor |
| 0,540 | 0,021 | Glyoxylate reductase inhibitor |
| 0,542 | 0,023 | Sulfur reductase inhibitor |
| 0,528 | 0,015 | Antimycobacterial |
| 0,457 | 0,007 | Hemostatic |
| 0,467 | 0,018 | Skin irritation, inactive |
| 0,497 | 0,052 | Antiviral (Picornavirus) |
| 0,363 | 0,013 | Antineoplastic (ovarian cancer) |
| 0,363 | 0,027 | Antiprotozoal |
| 0,371 | 0,037 | Venom exonuclease inhibitor |
| 0,365 | 0,035 | Antiprotozoal (Amoeba) |
| 0,316 | 0,008 | Poly(ADP-ribose) glycohydrolase inhibitor |
| 0,336 | 0,030 | Antiseptic |
| 0,301 | 0,013 | Protein phosphatase inhibitor |
| 0,354 | 0,067 | Antiinfective |
| 0,336 | 0,075 | Leukotriene-C4 synthase inhibitor |
| 0,313 | 0,145 | Antineoplastic |



| | | |
|-------|-------|---|
| 0,741 | 0,019 | Glucose oxidase inhibitor |
| 0,737 | 0,020 | Antineoplastic |
| 0,710 | 0,008 | Aspartate-phenylpyruvate transaminase inhibitor |
| 0,643 | 0,004 | Antineoplastic (ovarian cancer) |

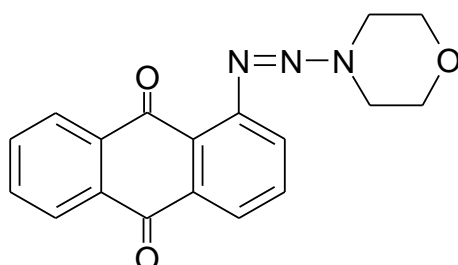
| | | |
|-------|-------|---|
| 0,591 | 0,002 | Antiprotozoal (Babesia) |
| 0,590 | 0,007 | 4-Hydroxyglutamate transaminase inhibitor |
| 0,583 | 0,002 | Beta-Lysine 5,6-aminomutase inhibitor |
| 0,600 | 0,029 | Thioredoxin inhibitor |
| 0,585 | 0,027 | Peroxidase inhibitor |
| 0,550 | 0,020 | Histamine release inhibitor |
| 0,539 | 0,012 | Nicotinate dehydrogenase inhibitor |
| 0,564 | 0,038 | Platelet aggregation stimulant |
| 0,431 | 0,006 | Antiviral (Influenza A) |
| 0,411 | 0,013 | Trimethylamine dehydrogenase inhibitor |
| 0,458 | 0,062 | Glutathione thiolesterase inhibitor |
| 0,412 | 0,017 | Antiprotozoal |
| 0,428 | 0,050 | Mannan endo-1,4-beta-mannosidase inhibitor |
| 0,432 | 0,061 | 4-Nitrophenol 2-monooxygenase inhibitor |
| 0,489 | 0,119 | Polyporopepsin inhibitor |
| 0,372 | 0,015 | Mcl-1 antagonist |
| 0,399 | 0,043 | Cytostatic |
| 0,422 | 0,067 | Vasoprotector |
| 0,425 | 0,073 | Pin1 inhibitor |
| 0,363 | 0,011 | Antineoplastic (lymphocytic leukemia) |
| 0,339 | 0,025 | Gallate decarboxylase inhibitor |
| 0,320 | 0,014 | Interleukin agonist |
| 0,318 | 0,014 | Alcohol oxidase inhibitor |
| 0,331 | 0,028 | Antiuremic |
| 0,350 | 0,051 | DNA-(apurinic or apyrimidinic site) lyase inhibitor |
| 0,353 | 0,053 | MAP3K5 inhibitor |
| 0,383 | 0,086 | Fibrolase inhibitor |
| 0,381 | 0,085 | Hydrogen dehydrogenase inhibitor |
| 0,353 | 0,057 | tRNA-pseudouridine synthase I inhibitor |
| 0,324 | 0,031 | L-glucuronate reductase inhibitor |
| 0,389 | 0,096 | Erythropoiesis stimulant |
| 0,360 | 0,067 | CYP2F1 substrate |
| 0,343 | 0,052 | Antituberculosic |
| 0,316 | 0,041 | Inotropic |
| 0,330 | 0,064 | Antimycobacterial |
| 0,352 | 0,097 | Apoptosis agonist |
| 0,358 | 0,104 | Antiseborrheic |
| 0,337 | 0,090 | Thymidylate 5'-phosphatase inhibitor |
| 0,317 | 0,076 | Antiviral (Adenovirus) |
| 0,375 | 0,136 | Ovulation inhibitor |
| 0,354 | 0,154 | Antiviral (Picornavirus) |

| | | |
|-------|-------|---------------------|
| 0,308 | 0,120 | Caspase 3 stimulant |
|-------|-------|---------------------|



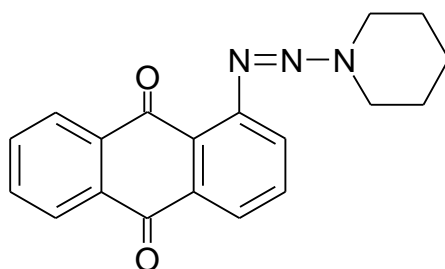
| | | |
|-------|-------|--|
| 0,591 | 0,028 | Platelet aggregation stimulant |
| 0,560 | 0,007 | Antiprotozoal |
| 0,537 | 0,060 | Antineoplastic |
| 0,572 | 0,098 | CYP2J substrate |
| 0,553 | 0,080 | CYP2J2 substrate |
| 0,506 | 0,038 | Vasoprotector |
| 0,481 | 0,022 | Leukopoiesis inhibitor |
| 0,474 | 0,016 | Transketolase inhibitor |
| 0,481 | 0,023 | Eye irritation, inactive |
| 0,480 | 0,028 | Cytostatic |
| 0,413 | 0,003 | Azobenzene reductase inhibitor |
| 0,439 | 0,030 | Nitrite reductase (NO-forming) inhibitor |
| 0,412 | 0,005 | Antineoplastic, alkylator |
| 0,409 | 0,008 | Antiviral (Influenza A) |
| 0,413 | 0,013 | Glutaminase inhibitor |
| 0,411 | 0,011 | Alkylator |
| 0,390 | 0,042 | Antiprotozoal (Trypanosoma) |
| 0,420 | 0,094 | Antinociceptive |
| 0,351 | 0,035 | Bothrolysin inhibitor |
| 0,375 | 0,059 | CDK9/cyclin T1 inhibitor |
| 0,439 | 0,123 | Platelet adhesion inhibitor |
| 0,345 | 0,029 | Peroxidase substrate |
| 0,353 | 0,037 | Clavamate synthase inhibitor |
| 0,383 | 0,067 | Gluconate 5-dehydrogenase inhibitor |
| 0,361 | 0,048 | Antiviral (Adenovirus) |
| 0,332 | 0,026 | D-xylulose reductase inhibitor |
| 0,343 | 0,039 | Prolyl aminopeptidase inhibitor |
| 0,388 | 0,096 | Antiseborrheic |
| 0,337 | 0,076 | Antiinfective |
| 0,321 | 0,077 | Antiviral (Influenza) |

| | | |
|-------|-------|--|
| 0,367 | 0,124 | Glucan endo-1,3-beta-D-glucosidase inhibitor |
| 0,366 | 0,125 | Limulus clotting factor B inhibitor |
| 0,360 | 0,119 | 2-Hydroxyquinoline 8-monooxygenase inhibitor |
| 0,310 | 0,069 | Isopenicillin-N epimerase inhibitor |
| 0,333 | 0,179 | Antiviral (Picornavirus) |
| 0,311 | 0,173 | Cytoprotectant |



| | | |
|-------|-------|--|
| 0,829 | 0,002 | Alpha 2b adrenoreceptor antagonist |
| 0,822 | 0,002 | Alpha 2c adrenoreceptor antagonist |
| 0,739 | 0,004 | Antiprotozoal |
| 0,711 | 0,071 | Phobic disorders treatment |
| 0,645 | 0,016 | 3-Hydroxybenzoate 6-monooxygenase inhibitor |
| 0,600 | 0,047 | 5-O-(4-coumaroyl)-D-quinic acid 3'-monooxygenase inhibitor |
| 0,561 | 0,018 | Glyoxylate reductase inhibitor |
| 0,555 | 0,042 | Platelet aggregation stimulant |
| 0,513 | 0,023 | Cardiovascular analeptic |
| 0,556 | 0,090 | Acrocylindropepsin inhibitor |
| 0,556 | 0,090 | Chymosin inhibitor |
| 0,556 | 0,090 | Saccharopepsin inhibitor |
| 0,555 | 0,114 | Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor |
| 0,428 | 0,004 | Alpha 2 adrenoreceptor antagonist |
| 0,446 | 0,028 | Eye irritation, inactive |
| 0,413 | 0,003 | Azobenzene reductase inhibitor |
| 0,415 | 0,021 | MAP3K5 inhibitor |
| 0,414 | 0,038 | Leukopoiesis inhibitor |
| 0,448 | 0,076 | 27-Hydroxycholesterol 7alpha-monooxygenase inhibitor |
| 0,382 | 0,011 | Antiviral (Influenza A) |
| 0,448 | 0,085 | Neurotransmitter uptake inhibitor |
| 0,451 | 0,095 | Complement factor D inhibitor |
| 0,486 | 0,129 | Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist |
| 0,417 | 0,061 | Alkane 1-monooxygenase inhibitor |
| 0,375 | 0,032 | Taurine-2-oxoglutarate transaminase inhibitor |
| 0,495 | 0,152 | Membrane permeability inhibitor |
| 0,429 | 0,086 | Alopecia treatment |

| | | |
|-------|-------|--|
| 0,409 | 0,073 | Vasoprotector |
| 0,391 | 0,056 | Histidine kinase inhibitor |
| 0,403 | 0,068 | CYP2D15 substrate |
| 0,450 | 0,121 | Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor |
| 0,396 | 0,069 | Heat shock protein 27 antagonist |
| 0,386 | 0,060 | CYP2B5 substrate |
| 0,377 | 0,061 | CYP2F1 substrate |
| 0,401 | 0,089 | Aminobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor |
| 0,453 | 0,141 | Polyporopepsin inhibitor |
| 0,340 | 0,030 | Imidazoline II receptor agonist |
| 0,368 | 0,067 | HMGCS2 expression enhancer |
| 0,406 | 0,108 | Phospholipid-translocating ATPase inhibitor |
| 0,402 | 0,107 | Antinociceptive |
| 0,353 | 0,063 | Antiviral (Influenza) |
| 0,324 | 0,059 | NADPH-ferrihemoprotein reductase inhibitor |
| 0,359 | 0,095 | 5 Hydroxytryptamine release inhibitor |
| 0,424 | 0,161 | CYP2J substrate |
| 0,307 | 0,047 | Imidazoline receptor agonist |
| 0,326 | 0,095 | Manganese peroxidase inhibitor |
| 0,350 | 0,120 | Histamine release inhibitor |
| 0,364 | 0,144 | Antineoplastic (non-Hodgkin's lymphoma) |
| 0,348 | 0,160 | Antiviral (Picornavirus) |
| 0,392 | 0,204 | Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor |



| | | |
|-------|-------|---|
| 0,847 | 0,002 | Alpha 2b adrenoreceptor antagonist |
| 0,733 | 0,004 | Antiprotozoal |
| 0,682 | 0,012 | 3-Hydroxybenzoate 6-monooxygenase inhibitor |
| 0,615 | 0,017 | Alopecia treatment |
| 0,594 | 0,016 | CYP2A2 substrate |
| 0,567 | 0,038 | Neurotransmitter uptake inhibitor |
| 0,546 | 0,045 | Platelet aggregation stimulant |
| 0,477 | 0,004 | Alpha 2 adrenoreceptor antagonist |
| 0,507 | 0,045 | (R)-6-hydroxynicotine oxidase inhibitor |
| 0,506 | 0,071 | Acetylcholine neuromuscular blocking agent |
| 0,523 | 0,093 | CYP2J2 substrate |

| | | |
|-------|-------|--|
| 0,490 | 0,061 | Thioredoxin inhibitor |
| 0,470 | 0,050 | Alkane 1-monooxygenase inhibitor |
| 0,420 | 0,003 | Azobenzene reductase inhibitor |
| 0,540 | 0,124 | Membrane permeability inhibitor |
| 0,536 | 0,122 | Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor |
| 0,510 | 0,099 | Membrane integrity agonist |
| 0,524 | 0,121 | Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor |
| 0,535 | 0,135 | Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor |
| 0,404 | 0,008 | Antiviral (Influenza A) |
| 0,463 | 0,068 | 27-Hydroxycholesterol 7alpha-monooxygenase inhibitor |
| 0,478 | 0,085 | Platelet adhesion inhibitor |
| 0,438 | 0,047 | (S)-6-hydroxynicotine oxidase inhibitor |
| 0,436 | 0,046 | CYP2D15 substrate |
| 0,450 | 0,063 | Pterin deaminase inhibitor |
| 0,544 | 0,165 | Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor |
| 0,441 | 0,069 | MAP kinase stimulant |
| 0,422 | 0,058 | Apyrase inhibitor |
| 0,438 | 0,074 | Antineoplastic (non-Hodgkin's lymphoma) |
| 0,416 | 0,074 | Glucan endo-1,6-beta-glucosidase inhibitor |
| 0,429 | 0,087 | Antinociceptive |
| 0,439 | 0,101 | Complement factor D inhibitor |
| 0,392 | 0,060 | Neuropeptide Y4 antagonist |
| 0,411 | 0,079 | Octopamine antagonist |
| 0,367 | 0,072 | CYP2A8 substrate |
| 0,362 | 0,067 | Plastoquinol-plastocyanin reductase inhibitor |
| 0,356 | 0,066 | Glyoxylate reductase inhibitor |
| 0,361 | 0,074 | CYP2A4 substrate |
| 0,343 | 0,055 | P-benzoquinone reductase (NADPH) inhibitor |
| 0,334 | 0,047 | Glycolate dehydrogenase inhibitor |
| 0,429 | 0,142 | Calcium channel (voltage-sensitive) activator |
| 0,344 | 0,059 | MAP3K5 inhibitor |
| 0,474 | 0,189 | Phobic disorders treatment |
| 0,335 | 0,051 | Eye irritation, inactive |
| 0,418 | 0,136 | Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor |
| 0,356 | 0,075 | Cytochrome P450 stimulant |
| 0,334 | 0,056 | Peptide alpha-N-acetyltransferase inhibitor |
| 0,356 | 0,078 | Amine dehydrogenase inhibitor |
| 0,362 | 0,100 | Vasoprotector |
| 0,333 | 0,071 | Antiviral (Influenza) |
| 0,309 | 0,069 | Isopenicillin-N epimerase inhibitor |
| 0,327 | 0,088 | Gamma-guanidinobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor |

| | | |
|-------|-------|---|
| 0,321 | 0,083 | Acetylerase inhibitor |
| 0,316 | 0,081 | All-trans-retinyl-palmitate hydrolase inhibitor |
| 0,332 | 0,098 | Na ⁺ -transporting two-sector ATPase inhibitor |
| 0,331 | 0,104 | Glutathione thiolesterase inhibitor |
| 0,325 | 0,100 | Menopausal disorders treatment |
| 0,305 | 0,105 | Dehydro-L-gulonate decarboxylase inhibitor |
| 0,354 | 0,154 | Antiviral (Picornavirus) |
| 0,322 | 0,122 | 5 Hydroxytryptamine release inhibitor |

ДОДАТОК Г

ЗАТВЕРДЖУЮ
ГОЛОВНИЙ ЛІКАР КУ ЛОР
«ЛЬВІВСЬКИЙ РЕГІОНАЛЬНИЙ
ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГІЧНИЙ
КЛІНІЧНИЙ ЛІКУВАЛЬНО-
ДІАГНОСТИЧНИЙ ЦЕНТР»



Л.ПРАК
2016р.

АКТ

дослідження протитуберкульозної активності
сполук

Завдання

Провести скринінгове визначення наявності протитуберкульозної дії ряду синтезованих похідних антрахінону.

Матеріали і методи дослідження.

Туберкульозостатичну активність синтезованих речовин проведено на мікобактеріях туберкульозу людського типу штаму Н₃₇Рv методом абсолютної концентрації (100 мкг/мл) на щільному середовищі Левенштейна - Єнсена.

Наважки ряду сполук **2.15-2.18, 2.20, 3.23, 3.28, 3.30** попередньо розтирали у ступці з мінімальною кількістю ДМСО, потім розводили стерильним фізіологічним розчином до отримання необхідної концентрації. Контролем були пробірки зі середовищем без досліджуваних сполук.

Приготування щільного живильного середовища. Середовище Левенштейна-Єнсена рекомендоване ВООЗ для всіх координаційних лабораторій. Цим середовищем користується більшість лабораторій України.

Пробірки з приготовленими середовищами, що містять досліджувані речовини і контрольні пробірки поміщають у термостат при 37 °С. Через 21 день після проведення посівів реєструються отримані результати.

Таблиця 1

Оцінка результатів культурального дослідження.

| Кількість вирослих колоній | Оцінка результатів |
|---|---|
| <u>Немає росту</u> | <u>негативний</u> |
| <u>1-19 колоній</u> | <u>позитивний</u> <u>(вказати число колоній)</u> |
| <u>20-100 колоній</u> | <u>1+</u> |
| <u>100-200 колоній</u> | <u>2+</u> |
| <u>200-500 колоній (майже суцільний ріст)</u> | <u>3+</u> |
| <u>Більше 500 колоній (суцільний ріст)</u> | <u>4+</u> |

Відсутність росту колоній мікобактерій туберкульозу свідчить про наявність протитуберкульозної активності досліджуваної речовини в певній її концентрації (в даному випадку 100 мкг/мл).

Сольовий розчин: однозаміщений фосфорно-кислий калій - 2,4 г; магній сірчано-кислий — 0,24 г; магній лимонно-кислий — 0,6 г; α-аспаргін — 3,6 г; гліцерин - 12,0 мл; вода дистильована - 600,0 мл.

Реактиви розчиняють у воді у вказаній вище послідовності при слабкому нагріванні, розливають у флакон і стерилізують при 121 °С упродовж 30 хвилин.

Яєчна маса: 10-12 (в залежності від величини) свіжих дієтичних яєць миють проточною теплою водою щіткою з милом, занурюють на 30 хвилин у 70% спирт, а потім над полум'ям пальника розбивають стерильним пінцетом у колбу з битим

склом, добре струшують після кожного яйця, до отриманої однорідної яєчної маси додають 10,0 мл стерильного 2,0% розчину малахітової зелені і 300,0 мл сольового розчину. Суміш фільтрують через марлевий фільтр і розливають у пробірки приблизно по 5,0 мл.

У пробірки з 4,0 мл яєчного середовища до згортання додають 1,0 мл розведеної сполуки і, таким чином, отримують живильне середовище з концентрацією досліджуваної речовини 100 мкг/мл. Згортають у скошеному вигляді при 85 °С упродовж 30 хвилин в апараті для згортання сироватки крові.

До кожної пробірки з живильним середовищем та досліджуваною речовиною додають 0,2 мл суспензії культури мікобактерій туберкульозу людського типу H₃₇R_v. Мікробну суспензію готують за стандартом помутніння Mc Fareand 0,5. Її густина становить приблизно $1,5 \times 10^8$ клітин в 1,0 мл.

Для уникнення випадковості одержаних результатів, дослідження протитуберкульозної активності всіх речовин повторюють тричі.

Результати досліджень

Результати дослідження активності речовин щодо мікобактерій туберкульозу штаму H₃₇R_v наведено в таблиці 2.

Таблиця 2.

Дія сполук на мікобактерії туберкульозу штаму H₃₇R_v

| № п/п | № сполуки в тесті | Активність щодо мікобактерій туберкульозу | № п/п | № сполуки в тесті | Активність щодо мікобактерій туберкульозу |
|-------|--|---|-------|-------------------|---|
| 1 | 2.15 | 1+ | 6 | 3.23 | - |
| 2 | 2.16 | - | 7 | 3.28 | - |
| 3 | 2.17 | 1+ | 8 | 3.30 | 1+ |
| 4 | 2.18 | - | | | - |
| 5 | 2.20 | 1+ | | | - |
| 6 | Контроль: середовище; МБТ H₃₇R_v | 2+ | | | |

ВИСНОВКИ

1. Сполуки **2.16, 2.18, 3.23, 3.28** виявляють протитуберкульозну дію на мікобактерії туберкульозу людського типу штаму H₃₇R_v в концентрації 100мг/мл *in vitro*.
2. Перераховані вище сполуки доцільно дослідити на предмет встановлення мінімальної інгібуючої концентрації щодо мікобактерій туберкульозу *in vitro* методом серійних розведень на щільному середовищі Левенштейна-Єнсена.

Завідувач бактеріологічною лабораторією КУ ЛОР
«Львівський регіональний фтизіопульмонологічний
клінічний лікувально-діагностичний центр»,
К. М. Н.

