

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра фармацевтичної хімії

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

з теми «Розробка ефективного методу одержання 5 метоксипохідних піримідинів: від 1,1,2 триметоксиетану до біоактивних сполук»

Виконала: здобувачка вищої освіти 3 курсу,
групи 23Фм (2,6з)

спеціальності 226 Фармація, промислова
фармація

освітньо-професійної програми Фармація

Анастасія ГУМЕНЮК

Наукові керівники: професор закладу вищої
освіти кафедри фармацевтичної хімії, д.фарм.н.,
професор

Ганна СЕВЕРІНА

хімік технолог ТОВ НВК «Укроргсинтез»

Олександр ХОДАЧЕНКО

Рецензент: професор закладу вищої освіти
кафедри клінічної фармакології ІПКСФ

Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ

АНОТАЦІЯ

За фармакокінетичними показниками та параметрами токсичності означена перспективність для подальших досліджень ряду 5-метоксипохідних піримідину. Визначено оптимальні умови одержання цільового (E)-3-(диметиламіно)-2-метоксиакриальдегіду з 1,1,2-триметоксиетану та розроблено ефективну методику одержання 5-метокси- та 5-гідроксипохідних піримідину. Будова синтезованих сполук доведена методами ^1H ЯМР спектроскопії та хроматомас-спектрометрії.

Робота складається зі вступу, трьох розділів, включаючи огляд літератури та експериментальну частину, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел та додатки. Робота викладена на 48 сторінках, містить - 10 схем, 6 таблиць, 25 рисунків та 34 джерела літератури.

Ключові слова: піримідин, фармакологічні властивості, лікоподібність, біодоступність, синтез.

ANNOTATION

Pharmacokinetic indicators and toxicity parameters indicate the prospects for further studies of a number of 5-methoxy derivatives of pyrimidine. Optimal conditions for obtaining the target (E)-3-(dimethylamino)-2-methoxyacrylaldehyde from 1,1,2-trimethoxyethane have been determined and an effective method for obtaining 5-methoxy- and 5-hydroxy derivatives of pyrimidine has been developed. The structure of the synthesized compounds has been proven by ^1H NMR spectroscopy and chromato-mass spectrometry.

The work consists of an introduction, three sections, including a literature review and an experimental part, general conclusions, a list of used literature sources and appendices. The work is presented on 48 pages, contains - 10 schemes, 6 tables, 25 figures and 34 literature sources.

Keywords: pyrimidine, pharmacological properties, drug similarity, bioavailability, synthesis.

ЗМІСТ

Вступ	5
РОЗДІЛ 1 Сучасні підходи синтезу та терапевтичне значення молекул, що містять піримідиновий цикл	8
1.1 Різновиди формування похідних піримідину	8
1.2 Фармакологічні властивості піримідинових похідних	14
1.2.1 Потенційні агенти, що діють на ЦНС	14
1.2.2 Протидіабетична дія	16
1.2.3 Протизапальна та знеболююча дія піримідинів	17
1.2.4 Ефективність похідних піримідину проти ракових клітин	18
1.2.5 Біологічна оцінка гетероциклічних сполук з піримідиновим циклом як антагоністів рецепторів P2Y ₁ для лікування ішемічного інсульту	21
РОЗДІЛ 2 Прогнозування лікоподібності	22
2.1 Оцінка відповідності молекул критеріям лікоподібності	23
2.2 Прогнозування фармакокінетичних параметрів	27
2.2.1 Аналіз параметрів біодоступності похідних піримідину	27
2.2.2 Визначення токсичності	28
Висновки до розділу 2	30
РОЗДІЛ 3 Розробка методики синтезу	31
3.1 Синтез похідних піримідинів	31
3.2 Методики синтез	44
Висновки до розділу 3	47
Висновки	48
Список використаних джерел	49
Додатки	53

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

^1H ЯМР	ядерно-магнітний резонанс
5-FU	5-фторурацил
Ac	ацетил
BOC, БОК	третбутоксикарбоніл
CDCl_3	дейтерований хлороформ
EGFR	рецептор епідермального фактора росту
Et	етил
LC-MS	рідинна хромато-мас-спектрометрія
LogP	коефіцієнт ліофільності
Me	метил
MTT-тест	колориметричний тест для оцінки метаболічної активності клітин
MW	молекулярна маса
nOHNH	кількість донорів водневого зв'язку
nON	кількість акцепторів водневого зв'язку
nrotb	кількість нетермінальних зв'язків, що обертаються
DMCO	диметилсульфоксид
DMCO d_6	дейтерований диметилсульфоксид
DMФА, DMF	диметилформамід
MTBE	метилтретинний бутиловий етер
ЦНС	центральна нервова система

ВСТУП

Гетероциклічні сполуки з піримідиновим ядром становлять важливу групу природних і синтетичних хімічних сполук, які характеризуються широким спектром біологічної активності та значним потенціалом для медичного застосування як терапевтичні агенти при лікуванні різноманітних патологічних станів.

Незгасаючий інтерес до похідних піримідину зумовлений їхньою високою біофармакологічною цінністю та можливістю легкого структурного модифікування. Піримідинове кільце є основою нуклеотидів ДНК і РНК, входить до складу важливих вітамінів, тому такі сполуки мають високу біосумісність і здатність взаємодіяти з ключовими біологічними мішенями. Відомі препарати, що містять піримідинове ядро, були введені як хіміотерапевтичні засоби з широким клінічним застосуванням, наприклад, антимікробний засіб триметоприм, протипаркінсонічний засіб пірибедил. Крім того, являється перспективною молекулою для синтезу сполук з різними фармакологічними активностями, оскільки препарати з піримідиновим ядром демонструють ще й протипухлинну, протівірусну, протизапальну, антибактеріальну та антигіпертензивну дії. Це окреслює перспективи для створення нових лікарських засобів.

Актуальністю теми магістерської роботи є великий інтерес до гетероциклів, що мають піримідиновий цикл завдяки своїй широкій терапевтичній активності. У зв'язку з цим, актуальним науковим завданням залишається розробка нових, простих і високоефективних методів синтезу похідних піримідину як біологічно активних агентів для подальшого створення лікарських засобів.

Метою роботи є розробка ефективного методу синтезу 5-метоксипохідних піримідинів як потенційних біологічно активних речовин або білдинг-блоків для подальшої модифікації.

Для виконання поставленої мети виникли **завдання**:

1. Аналіз сучасних варіантів формування піримідинового циклу, вивчення фармакологічної активності похідних піримідину;
2. Дизайн цільових сполук та прогнозування їх лікоподібності та фармакокінетичних параметрів;
3. Прогнозування параметрів токсичності цільових сполук та відбір перспективних кандидатів для синтезу;
4. Розробка ефективного методу одержання похідних 5-метоксипохідних піримідину;
5. Доведення будови та чистоти синтезованих речовин.

Об'єкт дослідження: синтез піримідинвмісних речовин як потенційних біоактивних сполук.

Предмет дослідження: особливості синтезу та параметри лікоподібності похідних піримідину.

Методи дослідження: органічний синтез, метод ядерного магнітного резонансу, хромато-мас-аналіз, метод рідинної та газової хроматографії, також при аналізі лікоподібності та фармакокінетичних параметрів було використано ProTox 3.0 (<https://tox.charite.de/>), Molinspiration (<https://www.molinspiration.com/>), OSIRIS Property Explorer та SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>).

Наукова новизна. У ході експериментальних досліджень було розроблено ефективний метод синтезу 5-метоксипохідних піримідину, який характеризується відносно дешевими вихідними реагентами та дозволяє синтезувати велику кількість біологічно активних гетероциклів з піримідиновим ядром.

Апробація результатів дослідження і публікації. За результатами досліджень представлено постерну доповідь у Міжнародній internet-конференції «Modern chemistry of medicines» 2025 (7 листопада 2025р.) (Додаток А), отримано диплом I ступеня на секційному засіданні студентського наукового товариства кафедри фармацевтичної хімії (Додаток Б) та опубліковані тези у VI Всеукраїнській науково-практичній конференції з

міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE» (10–11 грудня 2025 року) (Додаток В).

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, включаючи огляд літератури та експериментальну частину, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел та додатки. Робота викладена на 48 сторінках, ілюстрована 10 схемами, 6 таблицями, 25 рисунками. Список використаної літератури містить 34 найменувань.

РОЗДІЛ 1

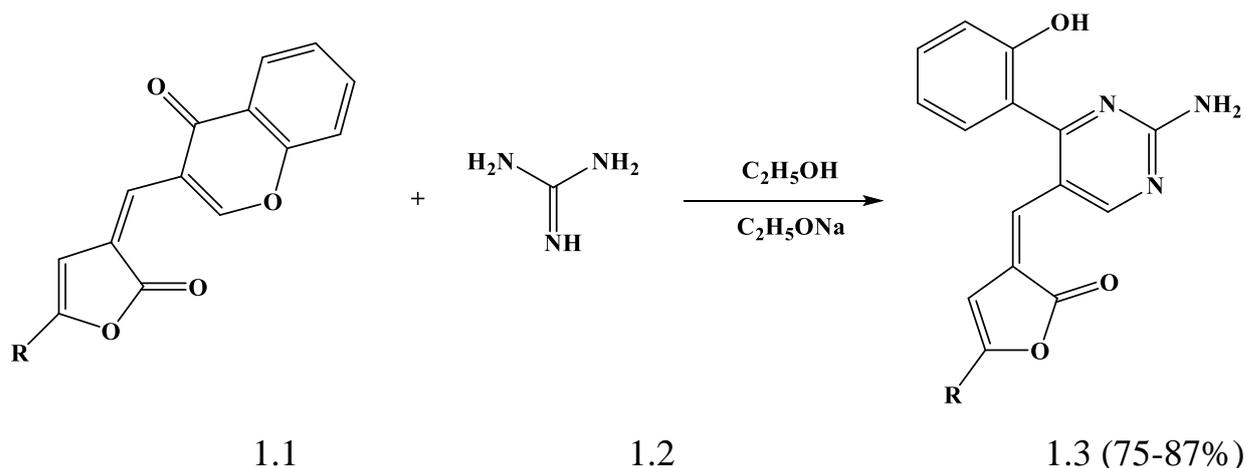
СУЧАСНІ ПІДХОДИ СИНТЕЗУ ТА ТЕРАПЕВТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МОЛЕКУЛ, ЩО МІСТЯТЬ ПІРИМІДИНОВИЙ ЦИКЛ (огляд літератури)

Гетероциклічні нітрогенвмісні сполуки відіграють життєво важливу роль у медичній хімії та демонструють значну біологічну та фармакологічну активність. Через виникнення стійкості мікроорганізмів до препаратів, що використовуються в даний час, та постійні спалахи інфекційних захворювань [13], цінним є дослідження та одержання нових гетероциклічних сполук як біологічно активних агентів, завдяки цьому похідні піримідину є важливим класом сполук для розроблення нових лікарських засобів. У першу чергу було проведено аналіз відомих синтезів формування піримідинового циклу задля розробки методу одержання будівельних блоків потенційно активних речовин.

1.1. Різновиди формування похідних піримідину

За літературними джерелами [4] було досліджено гуанідин і тіосечовину, які є *N,N*-бінуклеофілами та характеризуються високою реакційною здатністю, що дозволяє використовувати їх як реагенти для утворення нових азотовмісних гетероциклічних систем з двома атомами азоту.

Представлено реакцію заміщених фуран-2-онів **1.1** з гуанідином, яку досліджували для побудови піримідинового кільця, лінійно зв'язаного з фуран-2-оновим фрагментом. У ході синтезу виявили, що оптимальними умовами процесу є кип'ятіння реагенту в етанолі протягом 5 годин у присутності етилату натрію (рис. 1.1). У результаті було виділено продукти реакції – стабільні піримідинові структури 3-[(2-аміно-4-(2-гідроксифеніл)піримідин-5-іл)метилен]-5-фенілфуран-2(3H)-онів **1.3**.



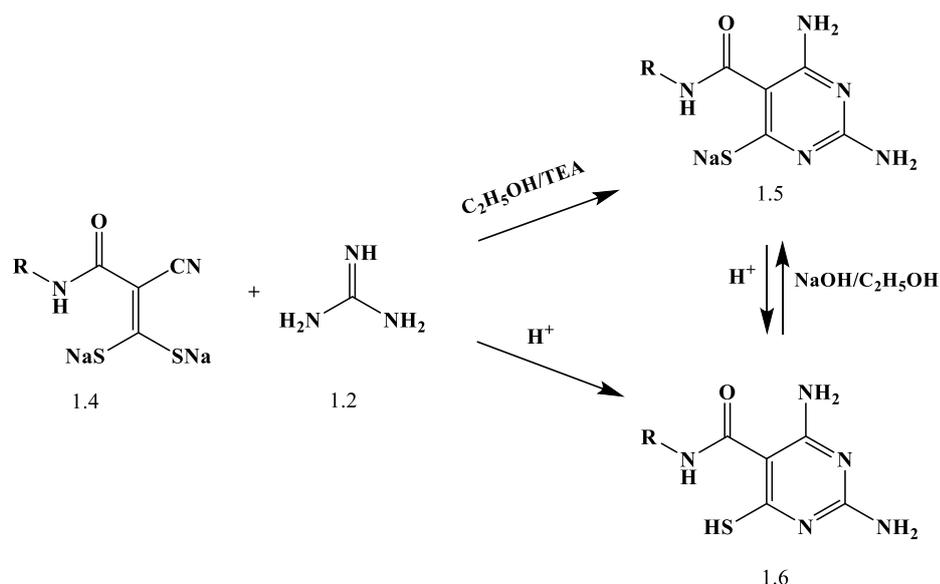
R = Ph, *p*-Tol, 4-CH₃OC₆H₄, 4-BrC₆H₄

Рис. 1.1. Реакція одержання 3-[(2-аміно-4-(2-гідроксифеніл)піримідин-5-іл)метилен]-5-фенілфуран-2(3H)-онів з заміщених фуран-2-онів та гуанідину

У літературних джерелах [3] повідомляється про простий метод синтезу амінопіримідинових сполук за реакцією 2-ціано-3-(ариламіно)проп-1-ен-1,1-біс(тіолат) натрію та гуанідину гідрохлориду. Цільові амінотіопіримідинові аналоги були синтезовані двома способами (рис. 1.2).

Одним із варіантів є проведення реакції натрію 2-ціано-3-оксо-3-(ариламіно)проп-1-ен-1,1-біс(тіолату) **1.4** та гуанідину гідрохлориду **1.2** в етанолі, що призвело до одержання піримідин тіолатної солі **1.5**, обробка якої HCl утворила піримідин тіон **1.6**.

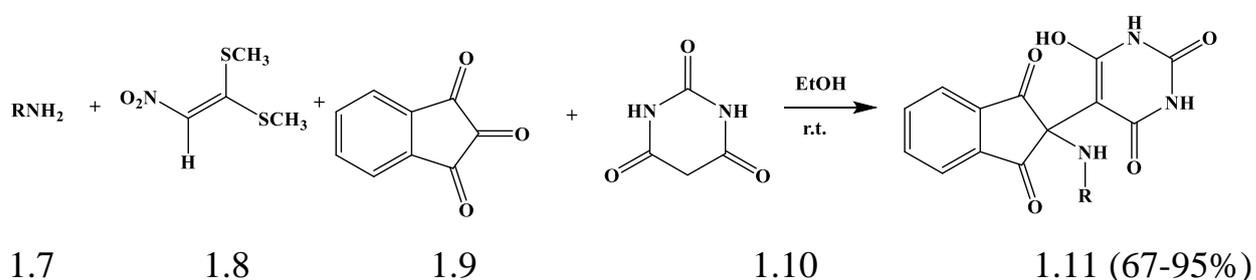
Другий спосіб розглядає прямий метод, що включає реакцію натрій 2-ціано-3-оксо-3-(ариламіно)проп-1-ен-1,1-біс(тіолату) **1.4** та гуанідину гідрохлориду **1.2** у крижаній оцтовій кислоті з утворенням відповідної піримідин тіолової похідної **1.6**. Сполуки **1.5** були отримані нагріванням піримідин тіону **1.6** в етанолі-NaOH (рис. 1.2).



R = C₆H₅, 4-Cl-C₆H₄, 4-CH₃-C₆H₄, 4-CH₃O-C₆H₄

Рис. 1.2. Варіанти одержання тіолатної солі **1.5** та тіолової похідної **1.6** піримідину

Наступною із прикладів синтезу похідних піримідину є одностадійна реакція між первинними амінами **1.7**, 1,1-біс-(метилтіо)-2-нітроетенном, нінгідрином та барбітуровою кислотою, яка забезпечує простий метод отримання похідних 5-(2-(алкіламіно)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)-6-гідроксипіримідин-2,4(1H,3H)-діону з потенційним синтетичним та фармакологічним інтересом (рис. 1.3). Повідомляється, що ця реакція демонструє привабливі характеристики, такі як доступність вихідних речовин, хороші виходи та її м'які умови в етанольному середовищі [32].



R = CH₂CH₃, CH₂CH₃CH₃, CH(CH₃)₂, (CH₃)₅CH₃, (CH₃)₇CH₃Bn, 4-FC₆H₄CH₂, 4-Cl C₆H₄CH₂, 4-Cl C₆H₄CH₂

Рис. 1.3. Одностадійна реакція синтезу похідних 5-(2-(алкіламіно)-1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-інден-2-іл)-6-гідроксипіримідин-2,4(1H,3H)-діону

Також для синтезу піримідинів широко використовуються енаміони [10], і враховуючи властивості фторалкоксиенаміонів **1.12**, був синтезований 2,4-дифенілпіримідин **1.14** з високим виходом шляхом реакції з бензамідину ацетатом **1.13** у діоксані під зворотним холодильником (рис. 1.4).

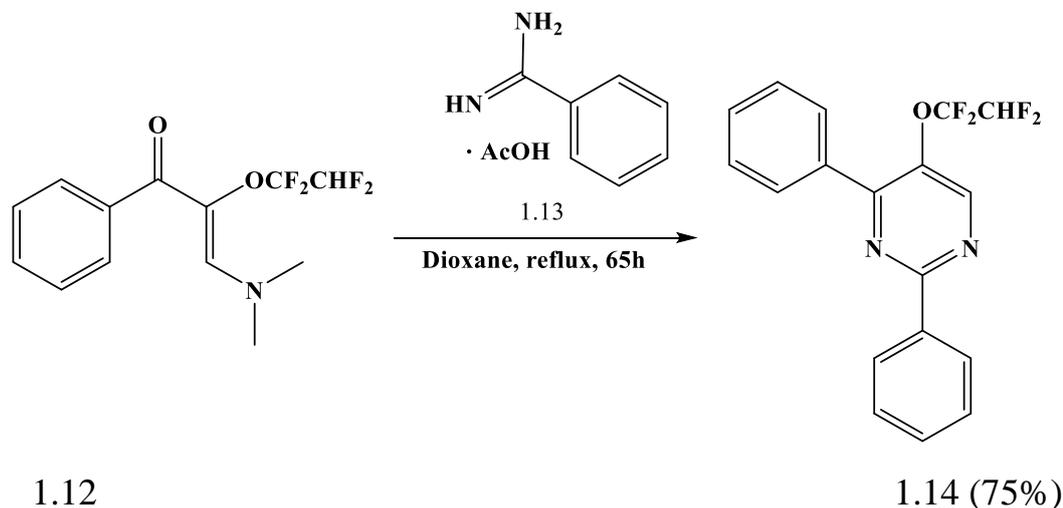


Рис. 1.4. Синтез 2,4-дифенілпіримідину **1.14**

У літературних джерелах зазначається синтез [34] з використанням гуанідину гідрохлориду та 4,4,4-трифтор-1-(4-(трифторметил)феніл)бутан-1,3-діону **1.15**, з виходом 86% (рис. 1.5).

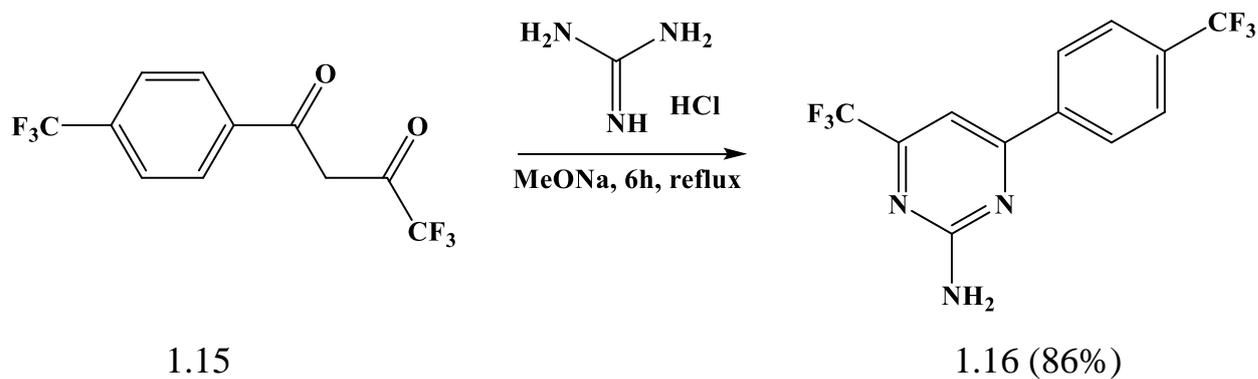


Рис. 1.5. Метод одержання 4-(трифторметил)-6-(4-(трифторметил)феніл) піримідин-2-аміну **1.16**

Крім того, широко використовується для формування піримідинового циклу 2-метилмалонамід, синтез з яким представлено на рис. 1.6. У реакцію

вступав разом з етилтрифторацетатом **1.17** у толуолі та розчині етоксиду натрію, вихід цільового піримідину **1.18** становив 41% [1].

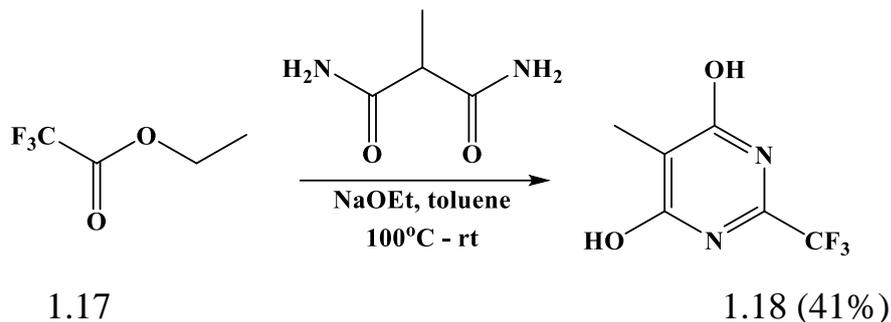


Рис. 1.6. Синтез 5-метил-2-(трифторметил)піримідин-4,6-діолу **1.18**

Ще одним прикладом [23] з використанням 2-метилмалонаміду є одержання 2-(діетоксиметил)-5-метилпіримідин-4,6-діолу **1.20** (рис. 1.7).

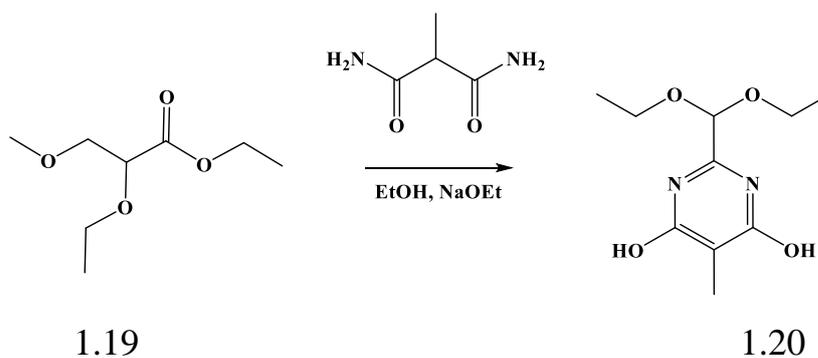


Рис. 1.7. Синтез 2-(діетоксиметил)-5-метилпіримідин-4,6-діолу **1.20**

Також варіантом формування піримідинового циклу [8] є використання розчину 2-етилмалонаміду та формаміду, що дозволяє отримати 5-етилпіримідин-4,6-діол **1.22**, вихід якого становив 21,4% (рис. 1.8).

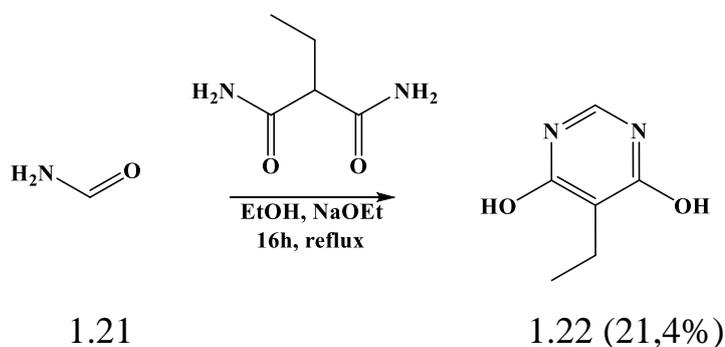


Рис. 1.8. Варіант формування похідного піримідину **1.22** з 2-етилмалонаміду та формаміду

Наступним прикладом формування піримідинового циклу є застосування етил-3-амінокротонату **1.24**. У літературних джерелах зазначається [2] синтез піримідинтіолу **1.25** з вихідної сполуки **1.23** у сухому ацетоні, вихід реакції - 67% (рис. 1.9).

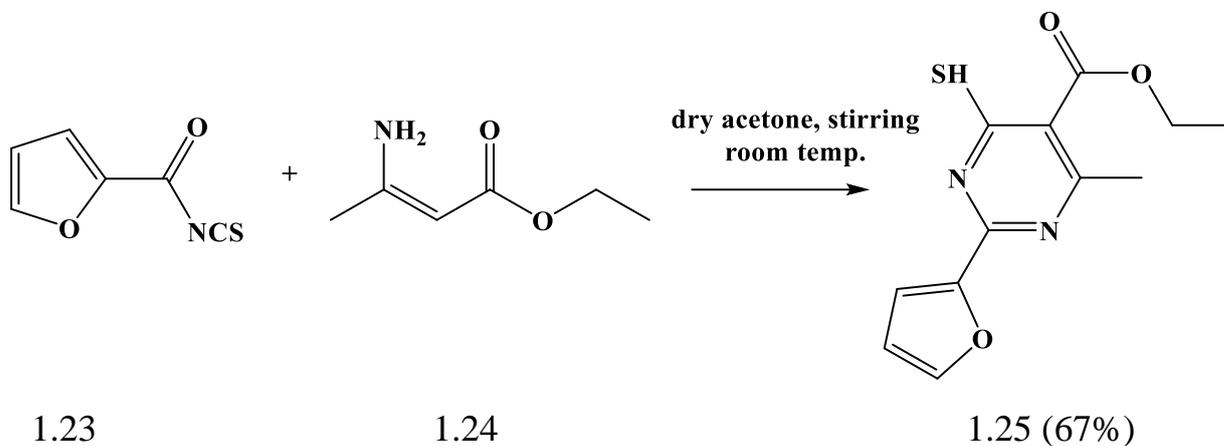


Рис. 1.9. Синтез піримідинтіолу **1.25**

Ще одним із прикладів [33] є використання етил-3-амінокротонату та ізотіоціанату амонію **1.26** в THF/CH₃CN. Даний синтез охарактеризували як зручний та простий багатокomпонентний, що дозволяє одержати діетил 6,6-дисульфанділбіс(2-(дихлорметил)-4-метилпіримідин-5-карбоксилат **1.27**, вихід якого склав 65% (рис 1.10).

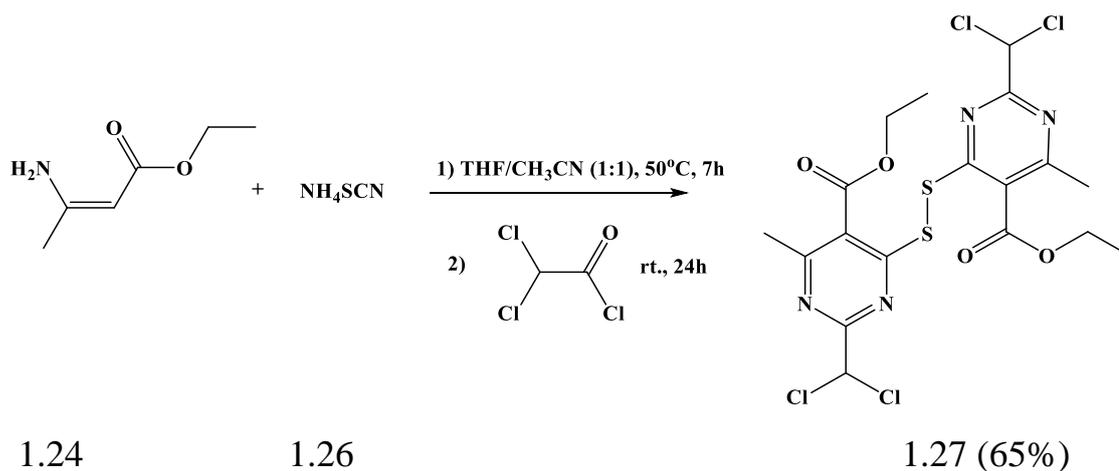


Рис. 1.10. Варіант одержання діетил 6,6-дисульфанділбіс(2-(дихлорметил)-4-метилпіримідин-5-карбоксилату **1.27**

1.2. Фармакологічні властивості піримідинових похідних

Похідні піримідину пов'язані з широким спектром фармакологічної дії, включаючи антибактеріальну, протигрибкову, протиракову, хіміотерапевтичну дію проти СНІДу, протизапальну, антигіпертензивну, протівірусну, протидіабетичну, протисудомну, антиоксидантну та антигістамінну.

1.2.1. Похідні піримідину як потенційні агенти, що діють на центральну нервову систему

На сьогодні піримідиновий каркас відіграє значну роль у розробці седативно-снодійних препаратів. Розлад безсоння визначається як порушення безперервності сну, спричинене психологічним стресом, хронічним болем та прийомом ліків [15], і характеризується скаргами про наявні труднощі із засинанням.

Наявні седативно-снодійні препарати на фармацевтичному ринку мають безліч побічних дій, що негативно діють на організм, і саме це питання впливає на актуальність розробки нових та більш безпечних лікарських препаратів. На рисунку 1.11 представлено гетероцикл з піримідиновим ядром, який продемонстрував чудові седативні та снодійні властивості в діапазоні доз 0,1–2,5 мг/кг та перевершував відомий седативний лікарський препарат діазепам у дозі 5 мг/кг.

Дослідження показали, що N4-(9-етил-9H-карбазол-3-іл)-N2-(3-метокси-4-метилфеніл)піримідин-2,4-діамін мав відповідну проникність гематоенцефалічного бар'єру та відмінну біодоступність (F: 74,5 ± 4,5%). Даний гетероцикл був визначений як провідна сполука завдяки своїй сприятливій активності та фармакокінетичним активностям, що забезпечує альтернативу для розробки препаратів від безсоння.

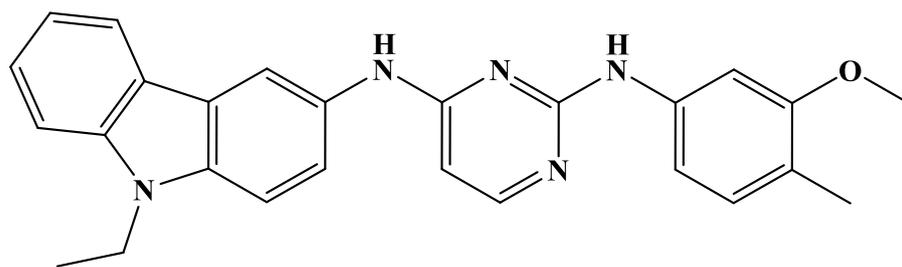
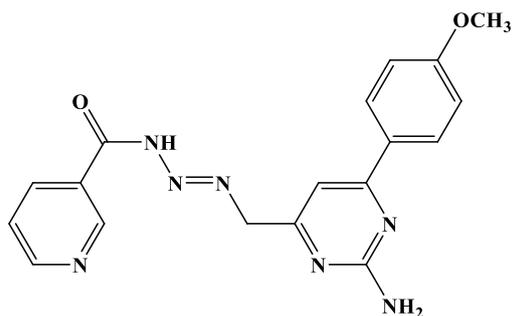
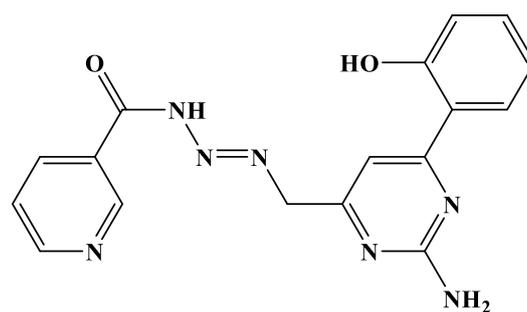


Рис. 1.11. Потужна седативна та снодійна активність N4-(9-етил-9H-карбазол-3-іл)-N2-(3-метокси-4-метилфеніл)піримідин-2,4-діаміну

У літературних джерелах повідомляється [25] про синтез серії нових похідних 2-амінопіримідину. У цій серії сполуки **1.28** та **1.29** продемонстрували чудову протисудомну активність.

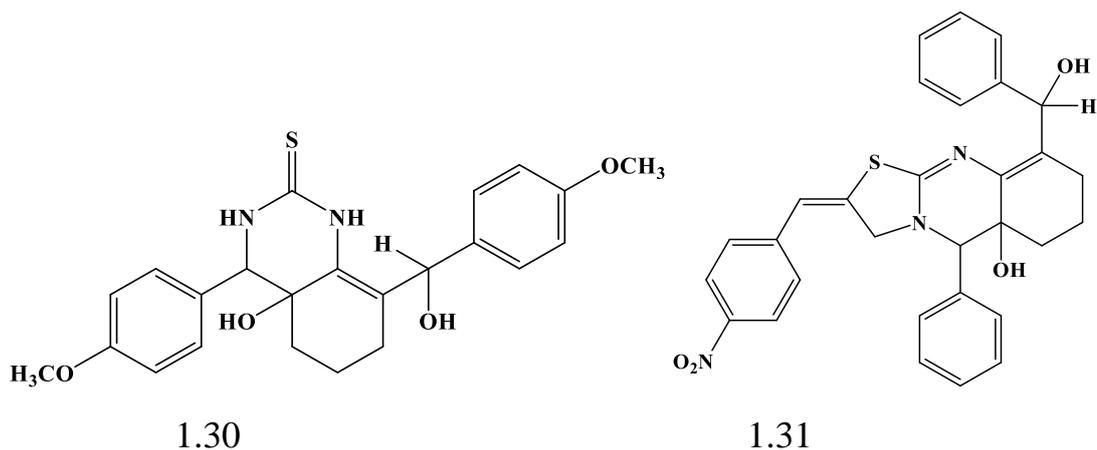


1.28



1.29

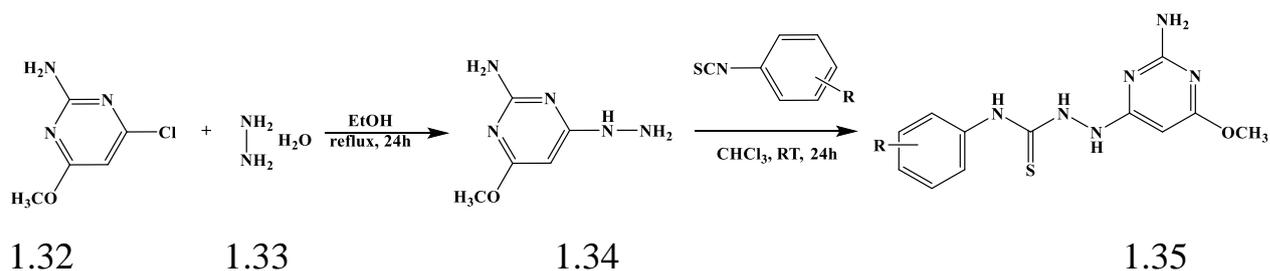
Також було досліджено [24] синтез серії нових примідинів та оцінено їхню протисудомну та протипаркінсонічну активність. Серед цих серій сполуки 4а-гідрокси-8-(гідрокси(4-метоксифеніл) метил)-4-(4-метоксифеніл)-3,4,4а,5,6,7-гексагідрохіназолін-2(1H)-тіон **1.30** та 2-(4-нітробензиліден)-9-(гідрокси(феніл)метил)-5-феніл-3,5,5а,6,7,8-гексагідро-2Hтіазоло[2,3-*b*]хіназолін-5а-ол **1.31** виявились найпотужнішими протисудомними та протипаркінсонічними засобами, порівняно з карбамазепіном та бензатропіном як референтними препаратами.



1.2.2. Протидіабетична дія

Похідні піримідину являють собою привабливий каркас для розробки нових та ефективних провідних сполук з потенційною протидіабетичною активністю.

Повідомляється [29] про синтез (рис. 1.12) та характеристику нових піримідинових похідних з використанням однореакційних реакцій безкatalізаторним та ефективним способом через двостадійний процес, що включає синтез 2-аміно-4-гідразиніл-6-метоксипіримідину з подальшою реакцією з похідними фенілізотіоціанату.

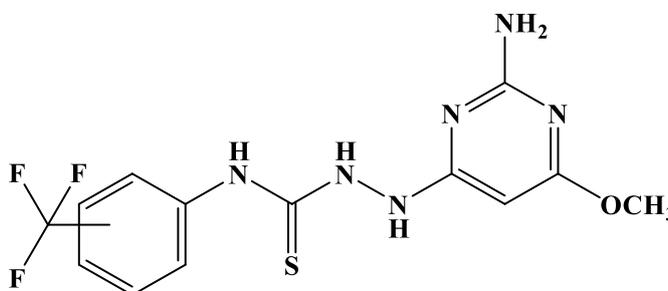


R = H, 2-F, 3-F, 4-F, 3-Cl, 4-Cl, 2-Br, 3-Br, 4-Br, 3-NO₂, 4-NO₂, 2-OCH₃, 3-OCH₃, 4-OCH₃, 4-CH₃, 3-CN

Рис. 1.12. Синтез піримідинвмісного гетероциклу з потенційною протидіабетичною активністю

Було оцінено [29] біологічну активність синтезованих похідних піримідину стосовно їхньої потенційної ролі як нових протидіабетичних засобів, тестуючи їх профілі активності проти ферментів α -глюкозидази та α -амілази.

Серед усіх протестованих похідних сполука **1.35**, що містить фторзамісник, продемонструвала найсильніший інгібуючий ефект проти α -глюкозидази та α -амілази, з більшою інгібуючою концентрацією (IC_{50} $12,16 \pm 0,12$ мкМ та IC_{50} $11,13 \pm 0,12$ мкМ) порівняно з акарбозою ($IC_{50} = 10,60 \pm 0,17$ мкМ та $IC_{50} = 11,30 \pm 0,12$ мкМ), яка широко використовується як стандартний протидіабетичний препарат.



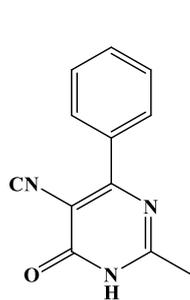
1.35

Ця підвищена активність може бути пов'язана з високою електронегативністю атома фтору та його сприятливою взаємодією в активних центрах ферменту.

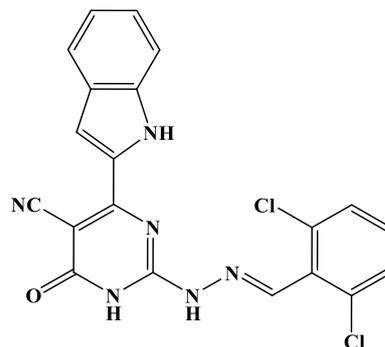
1.2.3. Протизапальна та знеболююча дія піримідинів

Піримідин-5-карбонітрили отримали визнання за свою протизапальну та знеболювальну активність [17]. Сполука **1.36** у дозі 50 мг/кг показала 83% зниження запалення. У свою чергу подвійні протизапальні та знеболювальні властивості похідного піримідину **1.37** були майже подібними до властивостей індометацину з покращеною безпекою для шлунково-кишкового тракту. Крім того, новий клас активних та селективних інгібіторів ЦОГ-2 був ідентифікований у кількох біологічних молекулах, наприклад, потужні та

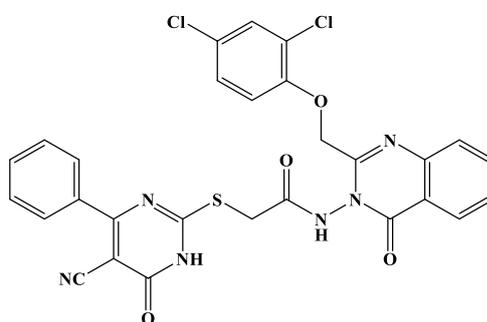
селективні інгібітори ЦОГ-2 хіназолінон-піримідиновий гібрид **1.38** та 1,3,4-оксадіазол-піримідиновий гібрид **1.39**.



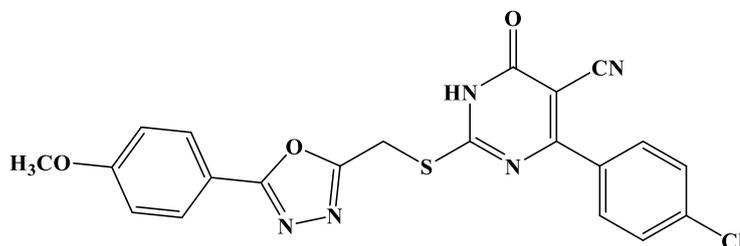
1.36



1.37



1.38

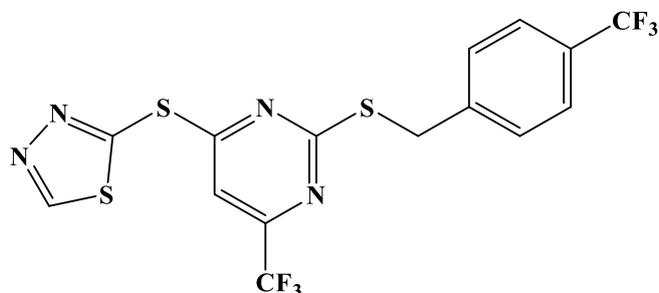


1.39

1.2.4. Ефективність похідних піримідину проти ракових клітин

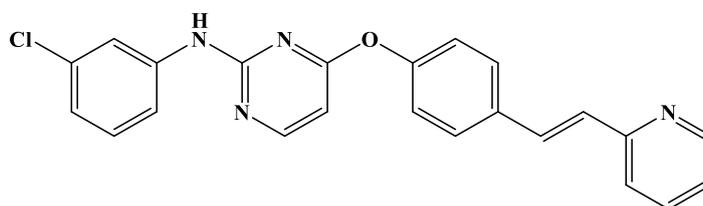
Для пошуку ефективних нових протипухлинних препаратів було розроблено та синтезовано серію нових трифторметилзаміщених похідних піримідину, біоактивність проти чотирьох пухлинних клітин людини (PC-3, MGC-803, MCF-7 та H1975) яких було оцінено за допомогою МТТ-аналізу [12]. Сполука **1.40** продемонструвала потужну антипроліферативну активність щодо H1975 ($IC_{50} = 2,27$ мкМ), яка була кращою, ніж у позитивного контролю

5-FU ($IC_{50} = 9,37$ мкМ). Подальші біологічні дослідження показали, що сполука **1.40** індукувала апоптоз клітин H1975 та зупиняла клітинний цикл у фазі G2/M. Крім того, дана сполука змогла щільно вбудовуватися в активну кишеню EGFR.

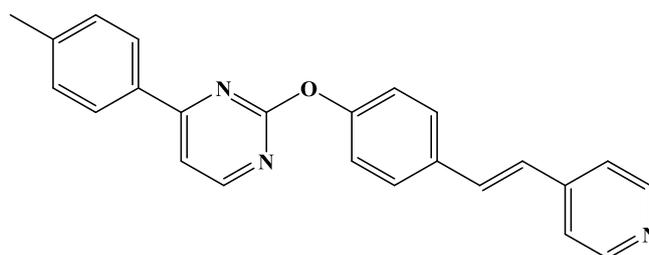


1.40

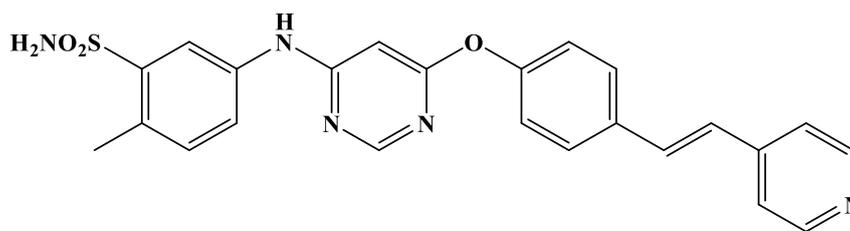
У літературних джерелах згадується [14], що рецептор-2 фактора росту судинного ендотелію (VEGFR-2) відіграє вирішальну роль в ангіогенезі пухлини, а інгібування сигнального шляху VEGFR-2 вже стало привабливим підходом для терапії раку. У цьому дослідженні було синтезовано три серії потужних інгібіторів VEGFR-2, які біологічно оцінено проти клітинних ліній A549 та HerG2. Сполуки **1.41**, **1.42** та **1.43** продемонстрували вищу інгібуючу активність проти клітин A549 з IC_{50} в діапазоні від 9,19 до 13,17 мкМ та клітин HerG2 з IC_{50} в діапазоні від 11,94 до 18,21 мкМ порівняно з пазопанібом ($IC_{50} = 21,18$ та 36,66 мкМ).



1.41



1.42

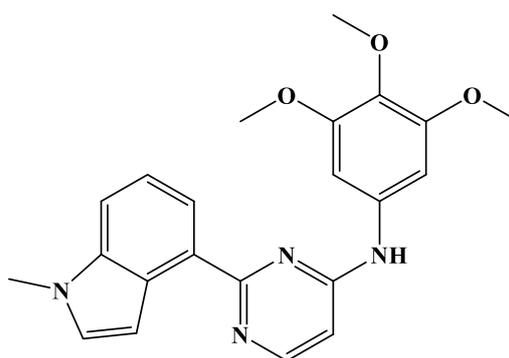


1.43

Повідомляється [13], що були розроблені та синтезовані нові похідні піримідину, які служать потужними агентами, що інгібують мікротрубочки, з антипроліферативною активністю.

Сполука **1.44** демонструє високу ефективність проти ракових клітин В16–F10 при низьких наномолярних концентраціях, з $IC_{50} 0,098 \pm 0,006$ мкМ, що можна порівняти з колхіцином. Механістичні дослідження показали, що **1.44** має здатність інгібувати полімеризацію білків мікротрубочок *in vitro*, що призводить до зупинки клітинного циклу та апоптозу.

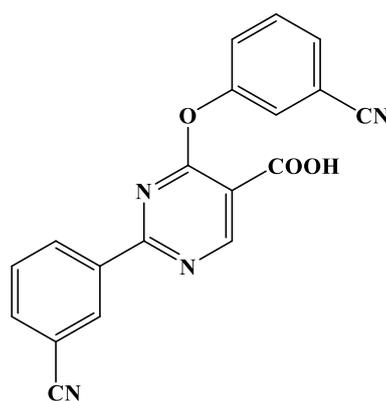
Крім того, ця сполука пригнічує міграцію пухлинних клітин та демонструє значну протипухлинну ефективність у моделі меланому, не викликаючи токсичності. Таким чином, похідна піримідину **1.44** демонструє чудову протипухлинну активність та забезпечує основу для розробки нових інгібіторів мікротрубочок, що заслуговує на подальші поглиблені дослідження.



1.44

1.2.5. Біологічна оцінка гетероциклічних сполук з піримідиновим циклом як антагоністів рецепторів P2Y₁ для лікування ішемічного інсульту

У літературних джерелах повідомляється [16], що для розробки ефективних засобів для лікування ішемічного інсульту сполука **1.45** (IC₅₀= 0,50 мкМ) була ідентифікована як потужний антагоніст рецепторів P2Y₁.



1.45

Ця сполука продемонструвала значну нейропротекторну ефективність проти оксидативного стресу шляхом підвищення рівня ядерного білка Nrf2 *in vitro*. Крім того, сполука **1.45** продемонструвала сприятливий потенціал проникнення через гематоенцефалічний бар'єр у щурів, а модель МСАО у щурів показала, що вони можуть ефективно зменшувати розміри інфаркту зі значеннями ED₅₀ 4,60 мг/кг. Водночас могла значно покращити нейроповедінкову функцію, вміст води в мозку, окислювальні параметри та пошкодження тканини гіпокампу після МСАО. Таким чином, дане піримідинпохідне є перспективною провідною сполукою для розробки ефективних засобів для лікування ішемічного інсульту.

РОЗДІЛ 2

ПРОГНОЗУВАННЯ ЛІКОПОДІБНОСТІ

На сьогодні пошук нових біологічно активних сполук залишається актуальним, незважаючи на різноманітність синтетичних лікарських препаратів, що існують на фармацевтичному ринку. Завдяки проведеному аналізу літературних джерел спрогнозували метод формування піримідинового циклу (рис. 2.1).

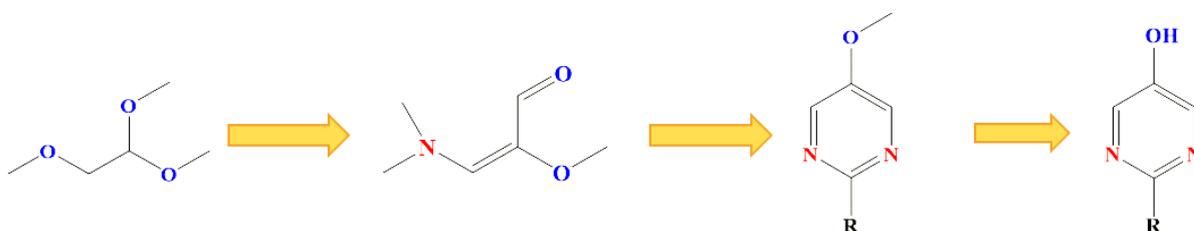
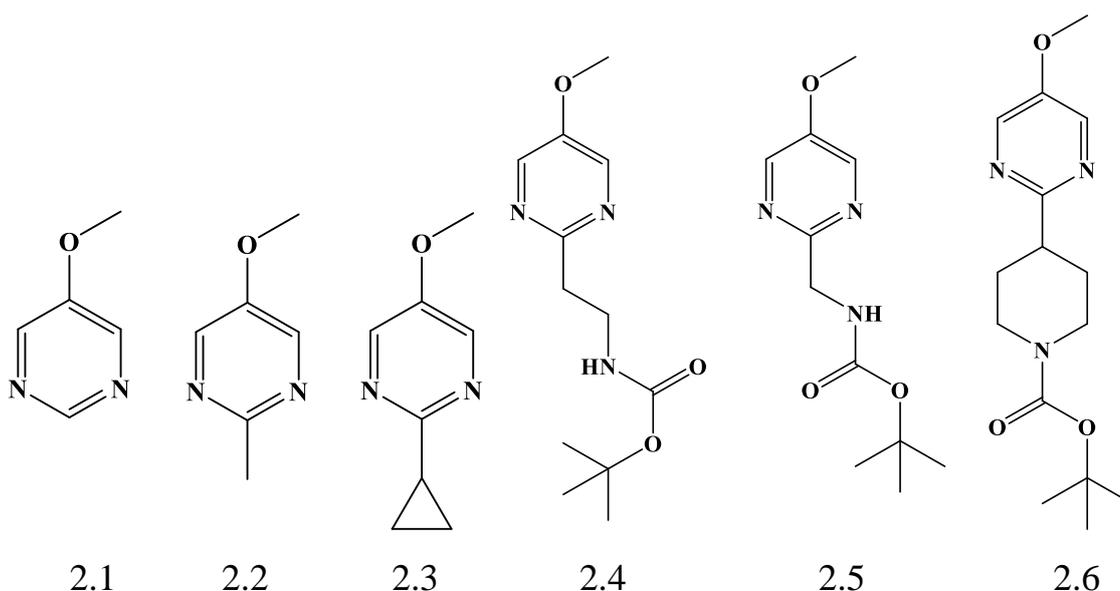


Рис. 2.1. Синтетична стратегія одержання похідних піримідину з 1,1,2-триметоксиетану

За допомогою якого передбачували успіх у синтезі 5-метоксипохідних **2.1-2.6**, які у свою чергу піддавались би модифікації функціональних груп з метою розширення піримідинових гетероциклів.



Для попереднього обґрунтування доцільності синтезу похідних було проведено дослідження їх лікоподібності. Адже попередня оцінка

фармакокінетичних параметрів та біологічної активності на початковому етапі розробки лікарських препаратів *in silico* дозволяє відкинути сполуки, які недоречно синтезувати у зв'язку з високою токсичністю та можливими ризиками.

2.1. Оцінка відповідності молекул критеріям лікоподібності

У ході розробки методу одержання 5-метоксипохідних піримідину було прогнозовано відповідність лікоподібності сполук представленого ряду: 5-метоксипіримідин **2.1**, 5-метокси-2-метилпіримідин **2.2**, 2-циклопропіл-5-метоксипіримідин **2.3**, *трет*-бутил (2-(5-метоксипіримідин-2-іл)етил)карбамат **2.4**, *трет*-бутил((5-метоксипіримідин-2-іл)метил)карбамат **2.5** та *трет*-бутил 4-(5-метоксипіримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилат **2.6**.

Аналіз основних фармакокінетичних параметрів молекул та оцінення відповідності критеріям лікоподібності потенційно синтезованих похідних у першу чергу було здійснено за правилом Ліпінського [19] (табл. 2.1).

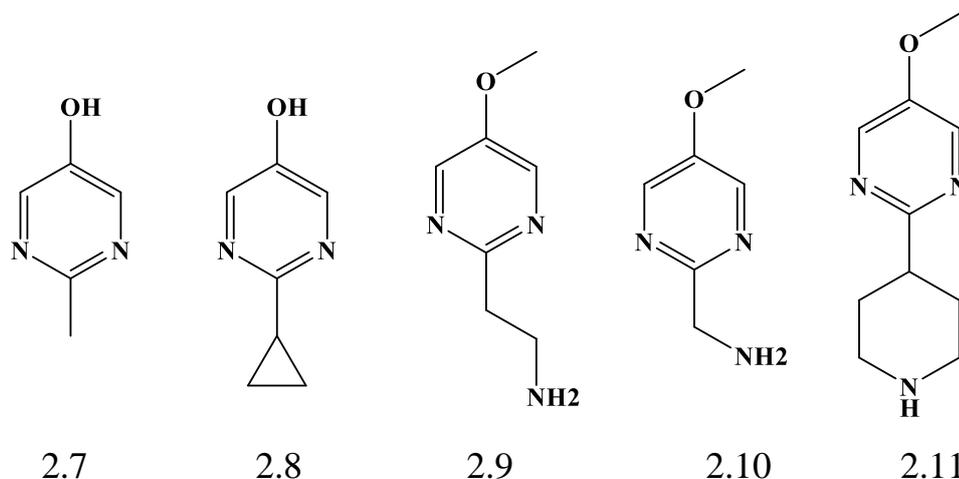
Таблиця 2.1

Досліджені параметри за правилом Ліпінського 5-метоксипохідних піримідину

Сполука	LogP	MW	nON	nOHNH	nrotb
2.1	0.21	110.12	3	0	1
2.2	0.30	124.14	3	0	1
2.3	0.67	150.18	3	0	2
2.4	1.32	253.30	6	1	6
2.5	0.91	239.28	6	1	5
2.6	1.76	293.37	6	0	4
Допустимі значення критеріїв	<5	<500	<5	<10	<10

У разі невідповідності принаймні двом критеріям даного правила існує ризик низької біодоступності речовини. У результаті 5-метоксипохідні піримідину відповідають усім критеріям лікоподібності за правилом Ліпінського, що дає можливість подальшим дослідженням.

У зв'язку з наявною функціональною метоксигрупою та Бок-захистом було спрогнозовано наступні етапи синтезу 5-метоксипохідних піримідину з метою розширення ряду піримідинових гетероциклів **2.7-2.11** та відкриття реакційноздатної ОН-групи для можливих подальших модифікацій.



Таблиця 2.2

Досліджені параметри за правилом Ліпінського прогнозованих похідних піримідину

Сполука	LogP	MW	nON	nOHNH	nrotb
2.7	0.03	110.12	3	1	0
2.8	0.39	136.15	3	1	1
2.9	-0.70	153.19	4	2	3
2.10	-0.50	139.16	4	2	2
2.11	0.13	193.25	4	1	2
Допустимі значення критеріїв	<5	<500	<5	<10	<10

Таким чином, досліджені параметри сполук **2.7 – 2.11** не виходять за межі та відповідають усім критеріям лікоподібності за даним правилом. Усі потенційно синтезовані сполуки з низькими показниками LogP, що може свідчити про малу токсичність.

Оскільки усі похідні піримідину **2.1 – 2.11** лікоподібні згідно правилу Ліпінського, було віртуально досліджено лікоподібність з використанням онлайн-ресурсу SwissADME за наступними правилами: Ghose, Veber, Egan та Muegge, які розроблені з метою виключення сполук на початкових етапах створення лікарських засобів (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

**Методи прогнозування лікоподібності подібності ряду похідних
піримідину**

Сполука	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge
2.1	+	-	+	+	-
2.2	+	-	+	+	-
2.3	+	-	+	+	-
2.4	+	+	+	+	+
2.5	+	+	+	+	+
2.6	+	+	+	+	+
2.7	+	-	+	+	-
2.8	+	-	+	+	-
2.9	+	-	+	+	-
2.10	+	-	+	+	-
2.11	+	+	+	+	-
Порушення допустимих критеріїв		MW<160, MR<40, № атомів<20			MW<200

Усі досліджувані сполуки можна вважати лікоподібними за правилами Lipinski, Veber та Egan. За правилами Ghose і Muegge було виявлено порушення окремих критеріїв з певною залежністю: чим менше радикал, тим більше не відповідність вимогам.

Сполуки **2.4**, **2.5** та **2.6** відповідають усім 5 правилам лікоподібності за рахунок наявності у своїй структурі великого ліпофільного хвоста Бок-захисту.

У ході визначення доцільності синтезу похідних піримідинів також було здійснено аналіз лікоподібності з використанням програмного забезпечення OSIRIS Property, результати якого наведені у табл. 2.4.

Таблиця 2.4

Параметри Druglikeness та DrugScore

Сполука	Druglikeness	DrugScore
2.1	-1,76	0,57
2.2	-1,13	0,61
2.3	0,37	0,78
2.4	-52,43	0,48
2.5	-49,10	0,48
2.6	-33,03	0,46
2.7	-1,19	0,61
2.8	0,38	0,78
2.9	-1,39	0,59
2.10	-1,19	0,61
2.11	0,6	0,8

Показник Druglikeness сполук **2.3**, **2.8**, **2.11** свідчить, що молекули представленого ряду містять здебільшого фрагменти структур лікарських препаратів. У свою чергу, параметр DrugScore вказує про те, що потенційними лікарськими засобами мають перспективу бути сполуки 2-циклопропіл-5-метоксипіримідин **2.3** та 2-циклопропілпіримідин-5-ол **2.8**, 5-метокси-2-(піперидин-4-іл)піримідин дигідрохлорид **2.11**.

2.2. Прогнозування фармакокінетичних параметрів

2.2.1. Аналіз параметрів біодоступності похідних піримідину

За допомогою використання онлайн-ресурсу SwissADME було оцінено відповідність молекул похідних піримідину критеріям біодоступності. Результати відповідності представлено на рис. 2.2.



Рис. 2.2. Радари біодоступності похідних піримідину

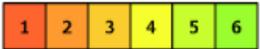
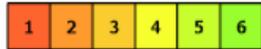
За результатами радарів біодоступності є не відповідність критерію насиченості найменших молекул **2.1** та **2.7**. Діапазон на кожній осі параметру усіх інших піримідинвмісних сполук не виходить за межі обмеженої області ліпофільності, розміру, полярності, розчинності, насиченості та гнучкості.

2.2.2. Визначення токсичності піримідинвмісних сполук

Прогнозування токсичності сполук є важливою частиною процесу розробки лікарських засобів. За результатами програмного забезпечення ProTox-III даного аналізу сполука **2.5** та **2.10** належить до III класу токсичності, сполуки **2.1**, **2.2**, **2.4**, **2.6**, **2.11** - IV класу токсичності і найбезпечнішими є похідні піримідину **2.3**, **2.7** та **2.8**, **2.9**, яким прогнозовано V клас токсичності з відповідними передбачуваними летальними дозами 50% (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Результати прогнозування пероральної токсичності

Сполука	LD ₅₀ Клас токсичності	Сполука	LD ₅₀ Клас токсичності
			
2.1	Predicted LD50: 2830mg/kg Predicted Toxicity Class: 4	2.7	Predicted LD50: 2200mg/kg Predicted Toxicity Class: 4
2.2	Predicted LD50: 928mg/kg Predicted Toxicity Class: 4	2.8	Predicted LD50: 2200mg/kg Predicted Toxicity Class: 5
2.3	Predicted LD50: 2200mg/kg Predicted Toxicity Class: 5	2.9	Predicted LD50: 2200mg/kg Predicted Toxicity Class: 5
2.4	Predicted LD50: 1568mg/kg Predicted Toxicity Class: 4	2.10	Predicted LD50: 239mg/kg Predicted Toxicity Class: 3
2.5	Predicted LD50: 150mg/kg Predicted Toxicity Class: 3	2.11	Predicted LD50: 596mg/kg Predicted Toxicity Class: 4
2.6	Predicted LD50: 1000mg/kg Predicted Toxicity Class: 4		

Згідно з прогнозом програми ProTox-3.0, результати свідчать про сприятливий токсикологічний профіль досліджених сполук. Важливо, що всі речовини даного ряду демонструють передбачувану активність щодо подолання гематоенцефалічного бар'єру та лише незначний рівень потенційної нейротоксичності, що є обнадійливим показником для подальших досліджень як потенційних ЦНС-агентів. Крім того, для сполук **2.4**, **2.5** та **2.6** прогнозована можливість респіраторної токсичності, а для сполуки **2.8** ще й можливість гепатотоксичності. На сполуки **2.9** – **2.11** радари токсичності прогнозують активність щодо інгібування ізоформи ферменту цитохрому CYP2D6. Узагальнений токсикологічний профіль наведений на рис. 2.3.

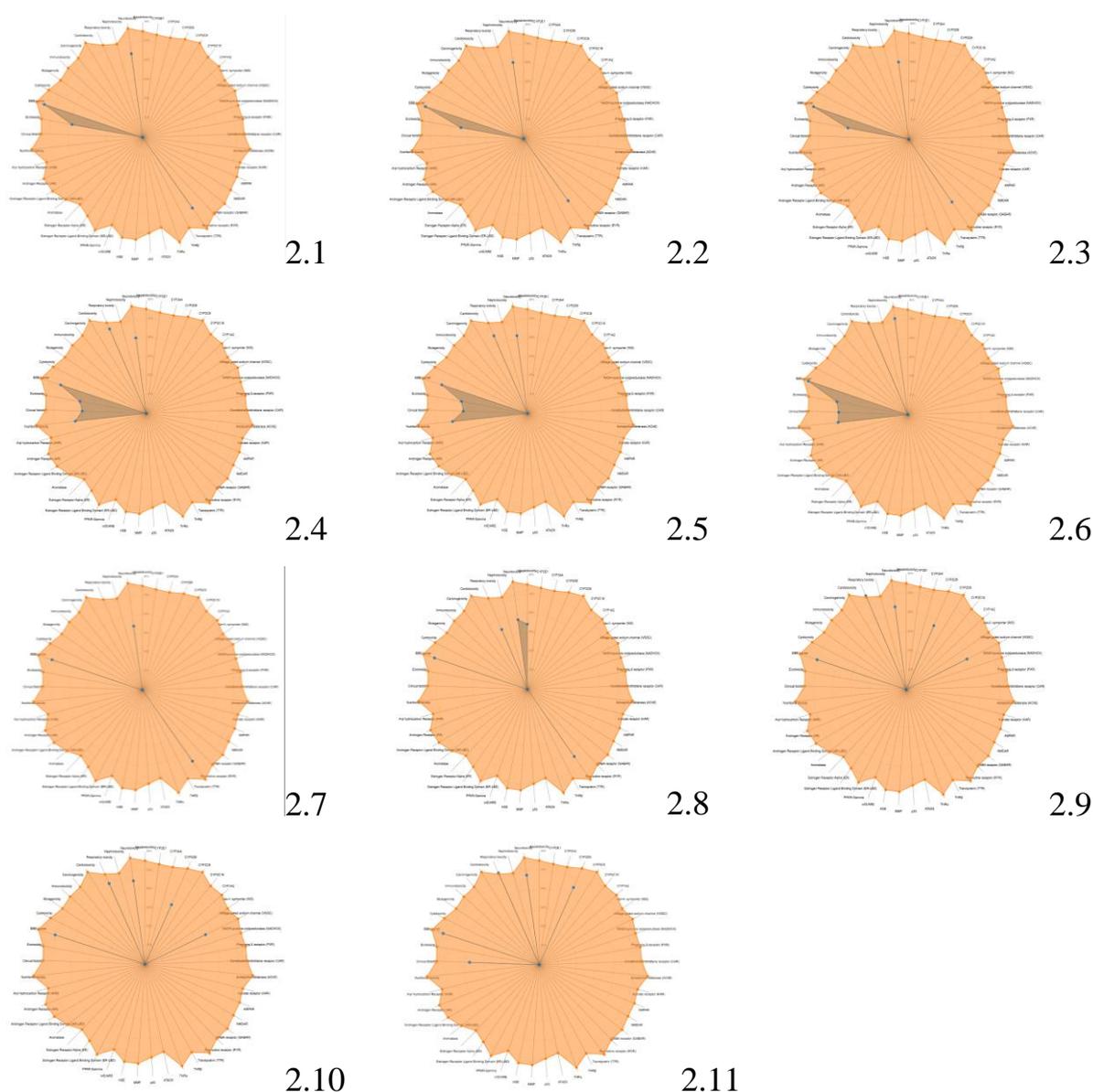


Рис. 2.3. Радари прогнозованої токсичності цільових похідних піримідину

Висновки до розділу 2

За результатами онлайн-прогнозування фармакокінетичних показників досліджуваних сполук представланою ряду, вони виступають перорально біодоступними, відповідають параметрам лікоподібності та є малотоксичними. Дане дослідження доводить доцільність синтезу 5-метоксипіримідину, 5-метокси-2-метилпіримідину, 2-циклопропіл-5-метоксипіримідину, *трет*-бутил (2-(5-метоксипіримідин-2-іл)етил)карбамату та *трет*-бутил((5-метоксипіримідин-2-іл)метил)карбамату як потенційних біологічно активних сполук, які мають перспективи подальших досліджень та подальшої оптимізації структури.

РОЗДІЛ 3

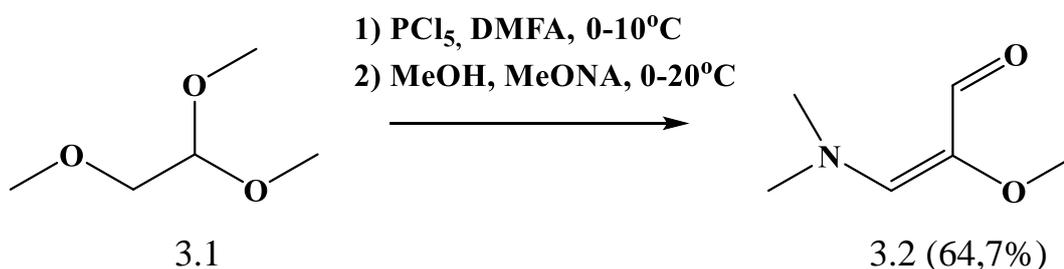
РОЗРОБКА МЕТОДИКИ СИНТЕЗУ

Згідно досліджень, гетероциклічні сполуки з піримідиновим ядром присутні в багатьох біоактивних ароматичних сполуках та мають широке терапевтичне застосування. У зв'язку з позитивними та перспективними результатами аналізу фармакокінетичних показників прогнозованих піримідинвмісних гетероциклів було розроблено методику синтезу 5-метоксипохідних піримідину з їх подальшою модифікацією функціональних груп.

3.1. Синтез похідних піримідинів

Згідно аналізу літературних даних було помічено, що синтез похідних піримідину з вихідної речовини (*E*)-3-(диметиламіно)-2-метоксиакриальдегід **3.2** недостатньо досліджений та мало зустрічається. Синтез даного альдегіду як дикарбонілу в подальшій конденсації з амідинами дозволив би сформувати піримідиновий цикл, перспективами якого є одержання 5-метоксипіримідинів як можливих біологічно активних агентів або білдинг-блоків для подальшої модифікації завдяки наявності функціональних груп, які надають можливість одержати піримідинвмісні похідні з бажаними та різноманітними радикалами.

Тому насамперед одним із ключових моментів розробки методу було одержання альдегіду **3.2** з 1,1,2-триметоксиетану **3.1** [31] (схема 3.1).



На першому етапі даного синтезу використовували 1,1,2-триметоксиетан **3.1**, який у свою чергу вступає в реакцію з пентахлоридом фосфору в диметилформаміді при 0-10°C, 40 годин. Після чого використовували 30% розчин метилату натрію, з дотриманням температурного режиму 0-20°C. Завдяки проведенню ряду спроб та удосконаленню методики отримання цільового альдегіду досягли найкращого виходу речовини у 64,7%, чистота якої підтверджена ЯМР (рис. 3.1) і LC-MS (Додаток Г). Спостерігалось, що при кожній стадії необхідно дотримуватись температурного режиму, оскільки при порушенні межі, знижувався вихід цільової сполуки.

На рис. 3.1 зображений спектр ^1H ЯМР, на якому спостерігаються сигнали всіх протонів наявних груп. Протони двох CH_3 -груп мають місце при 3,14 м.ч., протони метоксигрупи можемо побачити у вигляді синглету при 3,68 м.ч. Та при 8,59 м.ч. резонує синглет, що відповідає альдегідній групі.

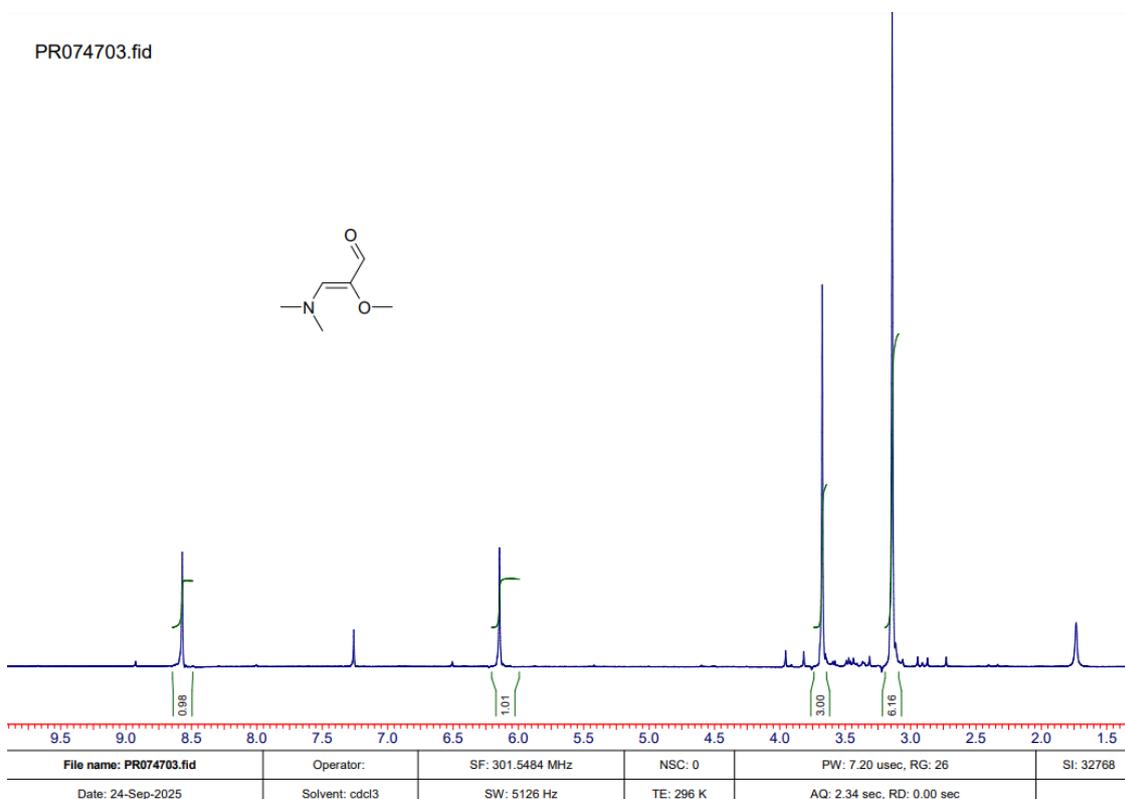


Рис. 3.1. Спектр ^1H ЯМР сполуки **3.2**

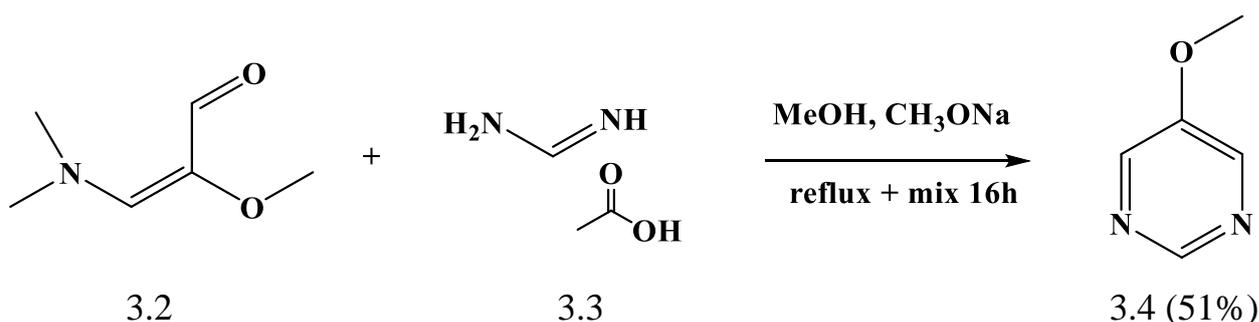
Одержання (*E*)-3-(диметиламіно)-2-метоксиакриальдегіду **3.2** надало можливість синтезу похідних з піримідиновим циклом, які у свою чергу виступають аналогами біологічно активних речовин та є синтетично активними, що є перспективним для подальших перетворень.

Під час розробки методу одним із варіантів отримання першого 5-метоксипохідного піримідину **3.4**, було формування піримідинового ядра за допомогою реакції альдегіду **3.2** з ацетатом формаїдину у присутності ацетонітрилу. При виділенні та визначенні цільової сполуки на спектрі ¹H ЯМР був присутній вихідний альдегід **3.2**. Спроби очистити цільову сполуку були невдалими.

Надалі була спроба синтезу з використанням піридину у якості розчинника, але оскільки він є водорозчинний, його важко позбутися, що ускладнює процес виділення 5-метоксипохідного піримідину. Даний спосіб отримання підходить для сполук з великим ліпофільним залишком.

На наступному етапі дослідження було підібрано оптимальний метод синтезу 5-метоксипіримідину **3.4** з максимальним виходом 51% (схема 3.2).

Схема 3.2



У ході розробки методу було встановлено, що альдегід **3.2** найкраще реагує з амідинами в сухому метанолі у присутності метилату натрію в якості основи. Виділили цільову сполуку 5-метоксипіримідин **3.4**, будова сполуки підтверджена ЯМР (рис. 3.2) і газовою хроматографією (Додаток Д).

На спектрі ^1H ЯМР сполуки **3.4** резонують протони метоксигрупи при 3,92 м.ч. та при 8,41 та 8,85 м.ч. - сигнали протонів другого, четвертого та шостого положення гетеросистеми.

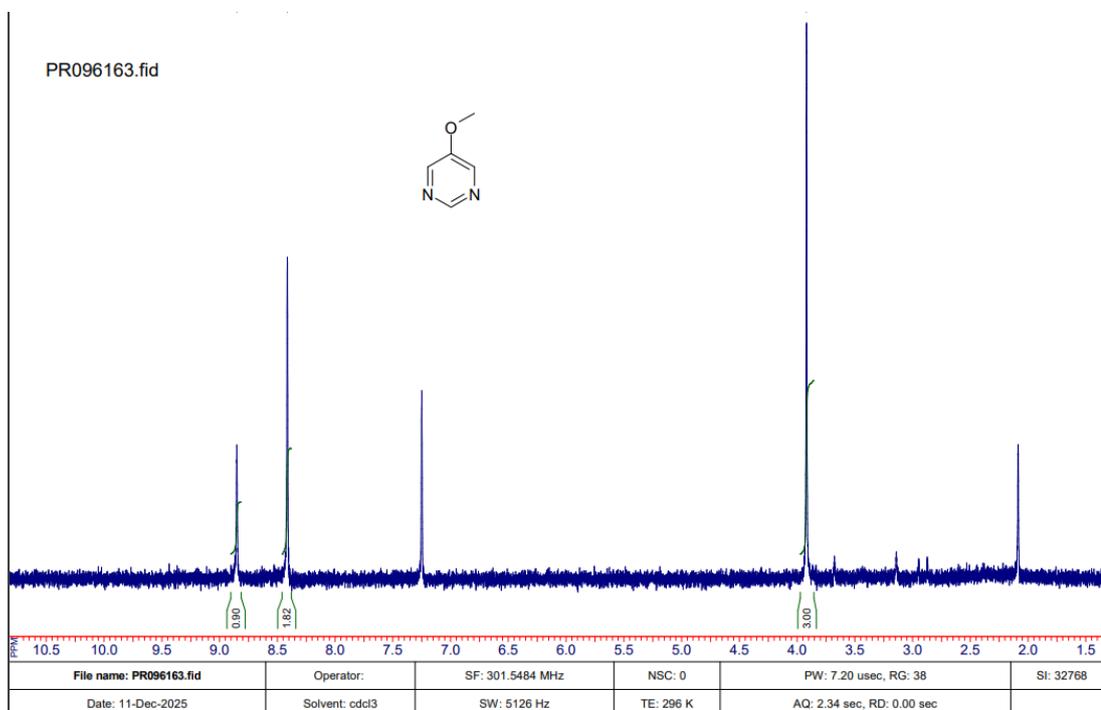
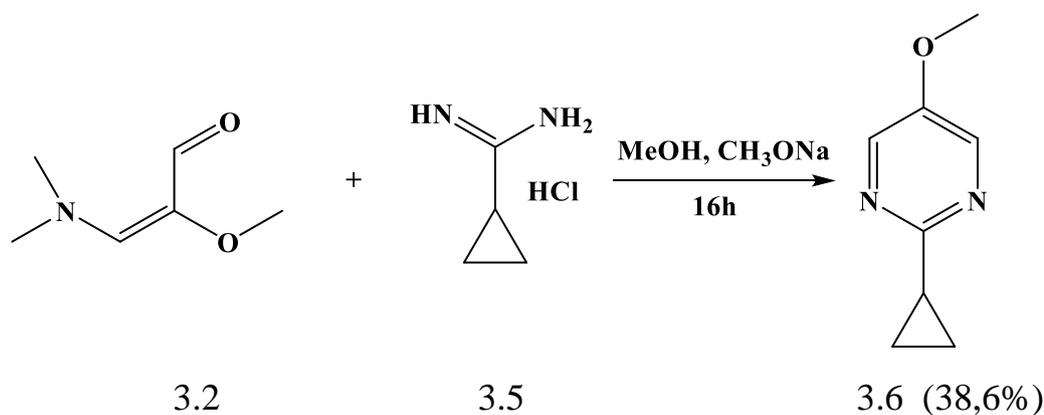


Рис. 3.2. Спектр ^1H ЯМР сполуки **3.4**

У зв'язку з позитивним виділенням 5-метоксипіримідину, було синтезовано похідне піримідину з використанням циклопропан карбоксимідаміду гідрохлориду **3.5** за аналогічним методом у присутності метилату натрію в сухому метанолі (схема 3.3).

Схема 3.3



У спектрі ^1H ЯМР сполуки **3.6** спостерігаємо відповідний набір мультиплетних сигналів протонів ядра циклопропілу від 0,95 до 1,10 м.ч. та 2,14-2,28 м.ч. Присутній синглет при 3,86 м.ч., що відповідає метоксигрупі, та сигнал при 8,13 м.ч. двох протонів у четвертому та шостому положенні гетеросистеми (рис. 3.3).

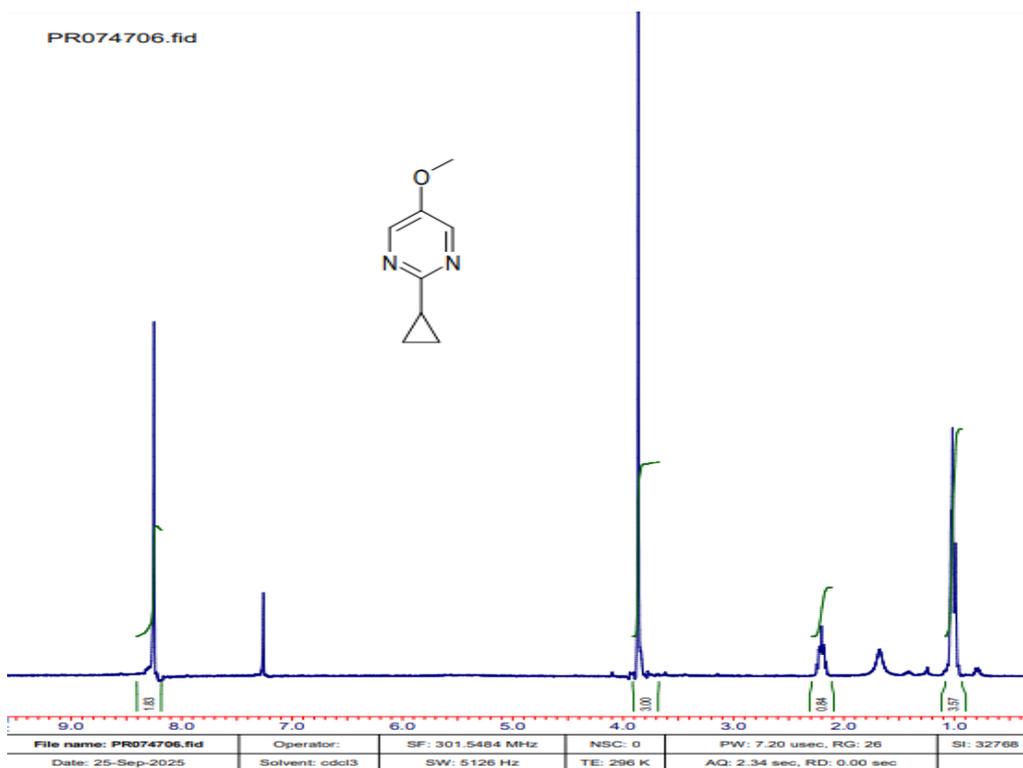
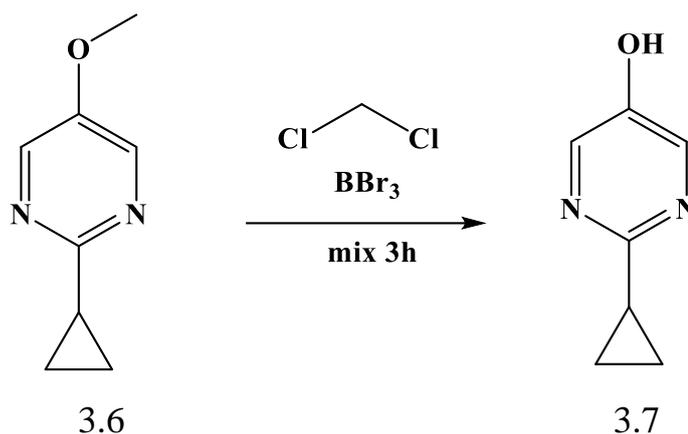


Рис. 3.3. Спектр ^1H ЯМР сполуки **3.6**

У зв'язку з наявністю функціональної метоксигрупи у 2-циклопропіл-5-метоксипіримідину **3.6**, існує перспектива розширення піримідинового ряду за рахунок переведення 5-метоксипохідного в гідроксоформу.

Задля цього метоксипохідне розчинили у сухому дихлорметані в атмосфері аргону та використовували надлишок бору триброміду, нейтралізували водним розчином лугу до рН 7, екстрагували та упарювали (схема 3.4).



На спектрі ^1H ЯМР сполуки **3.7** (рис. 3.4) спостерігається мультиплет в діазоні 0,57-1,15 м.ч. та 1,89-2,17 м.ч. протонів ядра циклопропілу. Резонує сигнал при 8,13 м.ч. двох протонів у четвертому та шостому положенні гетеросистеми, та сигнал у вигляді синглету при 10,03 м.ч. характерний протону гідроксогрупи.

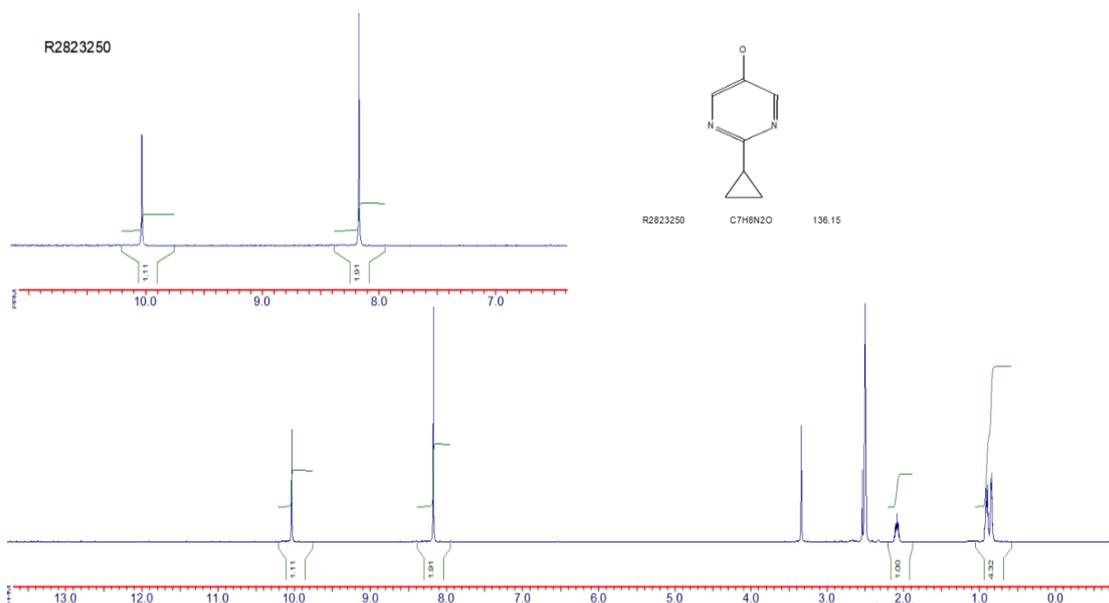
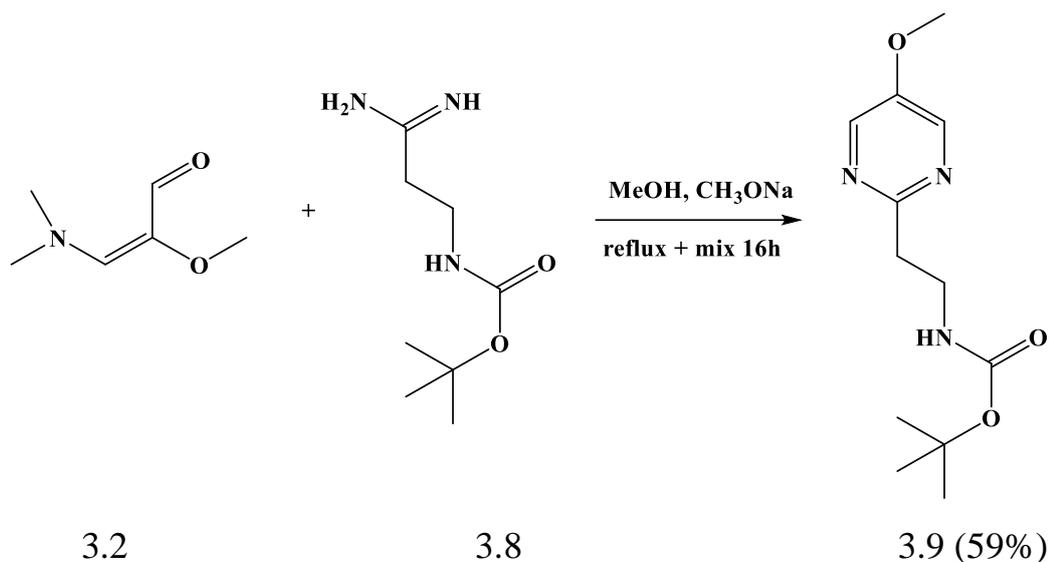


Рис. 3.4. Спектр ^1H ЯМР сполуки **3.7**

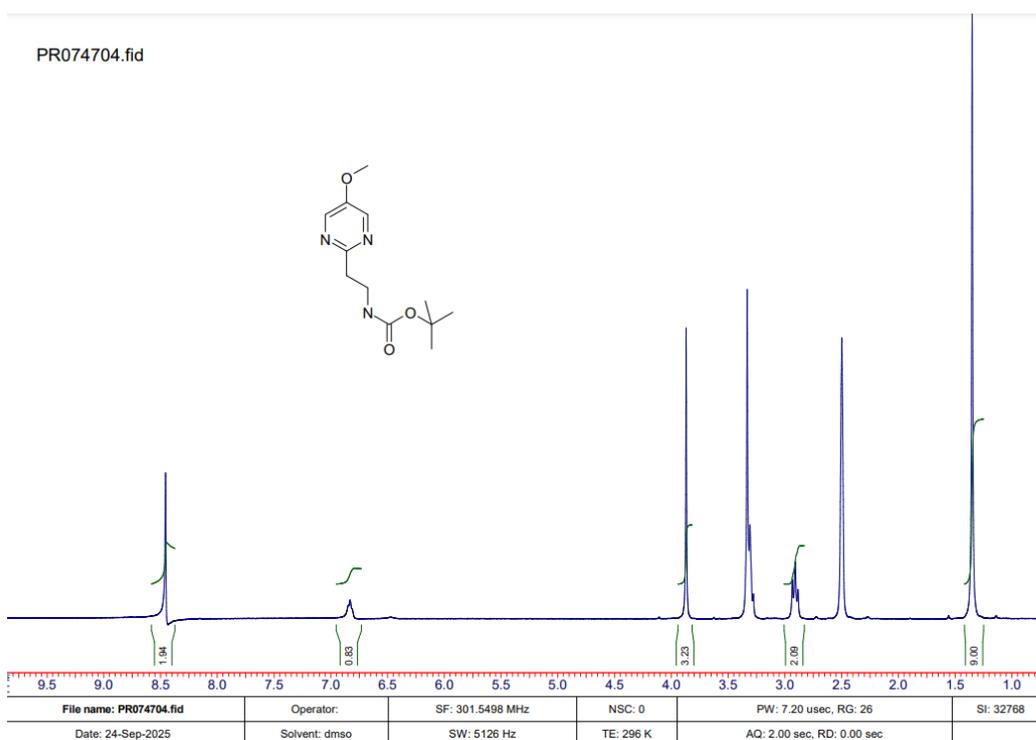
Також одним із похідних, який був нами прогнозований, став *трет-*бутил (2-(5-метоксипіримідин-2-іл)етил)карбамат. Формування піримідинового циклу відбувалось за аналогічним методом (схема 3.5).

Схема 3.5



Представлена реакція підтверджує, що даний метод формування піримідинового циклу можна використовувати й надалі для подальшого синтезу 5-метоксипохідних, оскільки вихід продукту склав 59%, будова та чистота сполуки у свою чергу підтверджена ЯМР і LC-MS (Додаток II).

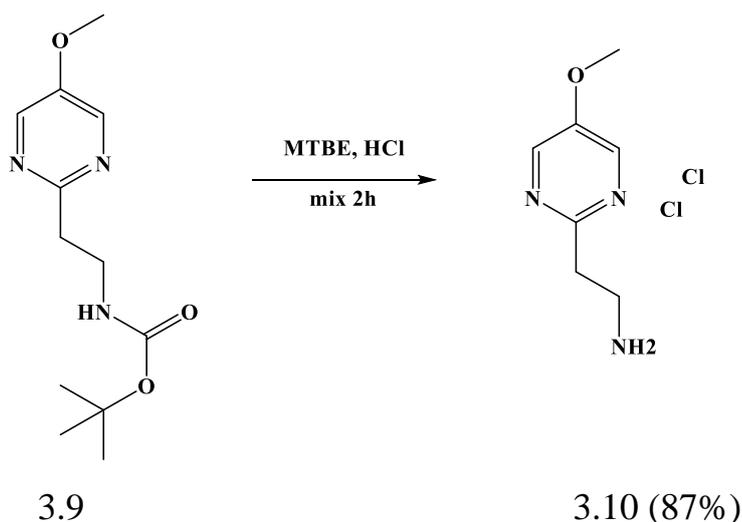
У спектрі ^1H ЯМР проявляються сигнали всіх протонів характерних груп сполуки **3.9** (рис.3.5).

Рис. 3.5. Спектр ^1H ЯМР сполуки **3.9**

Так при 1,39 м.ч. резонує сигнал протонів Бок-групи. Протони двох CH_2 -груп проявляються у вигляді мультиплетів при 2,88-3,01 та 3,22-3,35 м.ч., а протони метоксигрупи спостерігаються у вигляді синглету при 3,75 м.ч. Протон NH -групи резонує при 6,78 м.ч. Протони у четвертому та шостому положенні гетероциклічної системи проявляються при 8,42 м.ч. у вигляді синглету (рис.3.5).

Оскільки синтезований 5-метоксипохідний піримідину має Бок-захист у своїй структурі, наступним етапом синтезу стало позбавлення Бок-групи за допомогою МТБЕ та надлишку 5% розчину гідроген хлориду в діоксані. За 2 години цільову сполуку **3.10** виділили фільтруванням (схема 3.6).

Схема 3.6



На спектрі ^1H ЯМР (рис.3.6) можемо спостерігати протони двох CH_2 -груп, які проявляються при 3,18 м.ч., протони метоксигрупи резонують у вигляді синглету при 3,75 м.ч. Протони NH_2 -групи резонують при 8,15 м.ч. Протони у четвертому та шостому положенні гетероциклічної системи проявляються при 8,42 м.ч. у вигляді синглету.

Спектр ^1H ЯМР синтезованого похідного піримідину представлено на рис. 3.7, можемо спостерігати сигнали всіх протонів характерних груп.

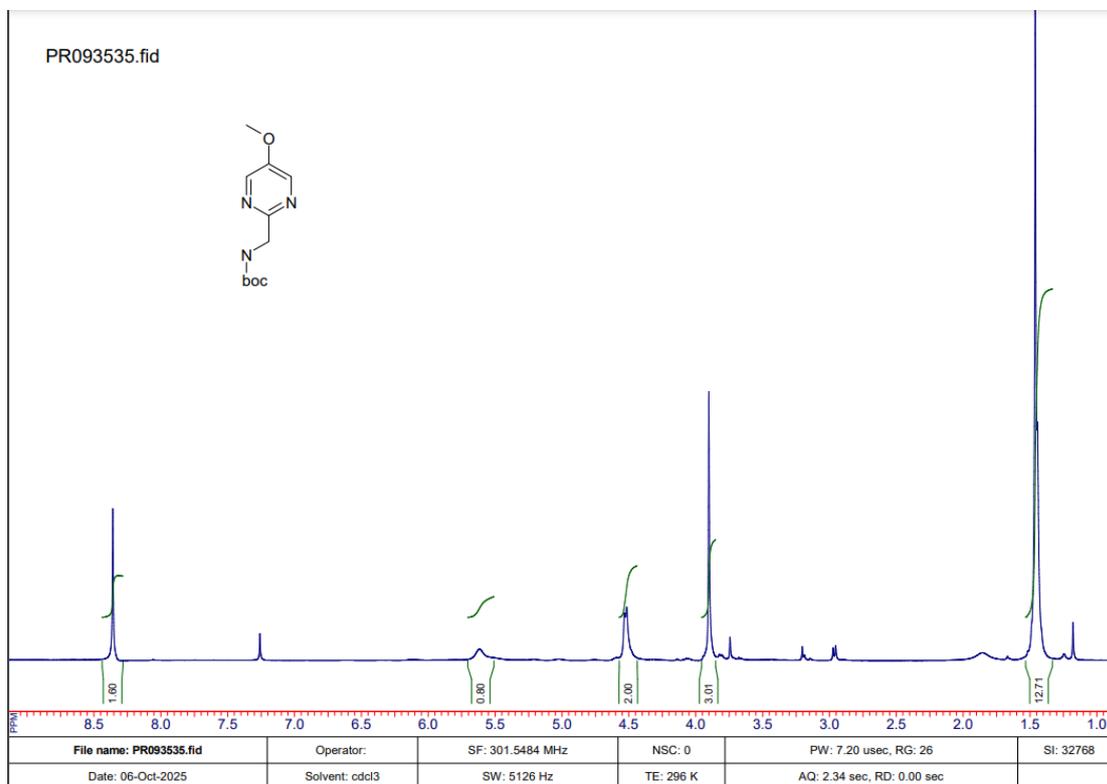
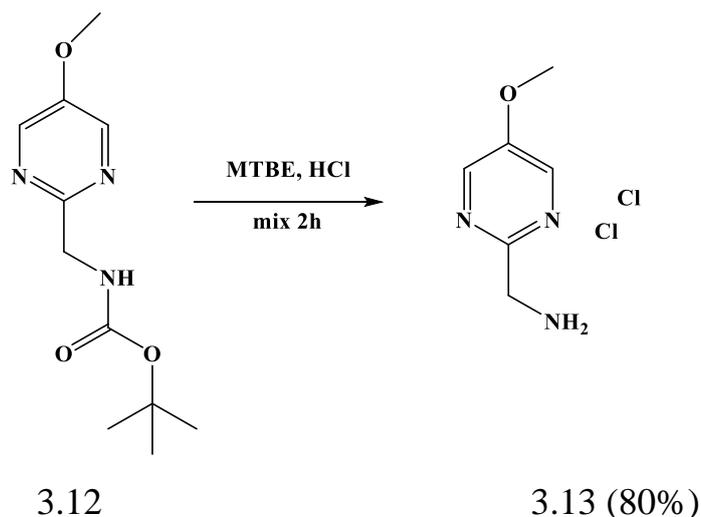


Рис. 3.7. Спектр ^1H ЯМР сполуки **3.12**

При 1,45 м.ч. резонує сигнал протонів Бок-групи, протони метоксигрупи - у вигляді синглету при 3,9 м.ч. Протони CH_2 -групи спостерігаються у вигляді дублету при 4,5 м.ч. Протон NH -групи резонує у вигляді мультиплету в діапазоні 5,51-5,69 м.ч. Протони у четвертому та шостому положенні гетероциклічної системи проявляються при 8,33 м.ч. у вигляді синглету (рис.3.7).

У ході синтезу чистота *tert*-бутил((5-метоксипіримідин-2-іл)метил)карбамату за ^1H ЯМР становила 90%, якої було достатньо для подальшого перетворення, а саме позбавлення Бок-захисту (схема 3.8).



На спектрі ^1H ЯМР (5-метоксипіримідин-2-іл)метанамін дигідрохлориду **3.13** спостерігається сигнал протонів метоксигрупи при 3,92 м.ч. У вигляді мультиплету резонують протони CH_2 -групи у діапазоні 4,04-4,29 м.ч., протон NH -групи – 7,05-7,69 м.ч. Протони четвертого та шостого положення гетероциклічної системи проявляються при 8,44-8,89 м.ч. (рис. 3.8).

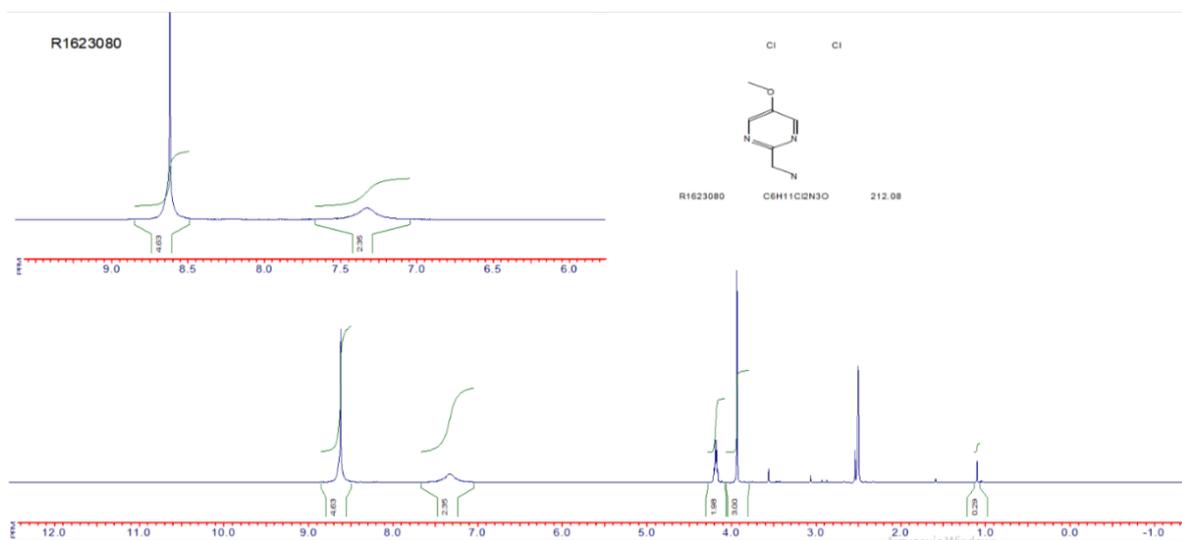
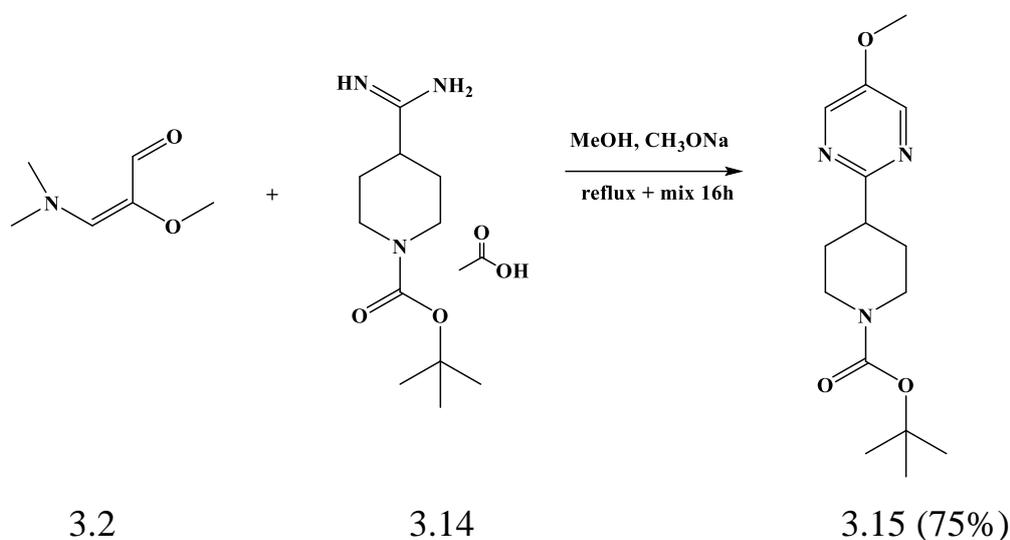


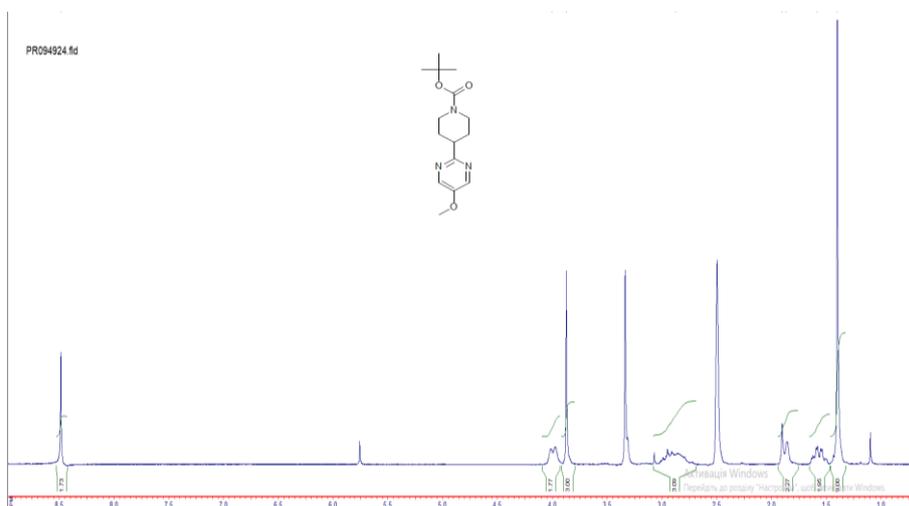
Рис. 3.8. Спектр ^1H ЯМР сполуки **3.13**

Ще одним із цікавих піримідинвмісних гетероциклів став *трет*-бутил 4-(5-метоксипіримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилат **3.15**, вихід якого становив 75% (схема 3.9).

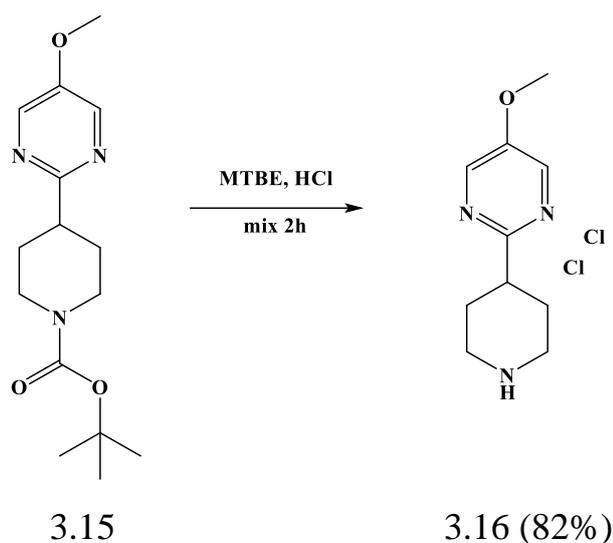
Схема 3.9



На спектрі ^1H ЯМР **3.15** можемо спостерігати сигнал протонів Бок-захисту при 1,40 м.ч. у вигляді синглету, при 3,87 м.ч. – протони метоксигрупи. Сигнали при 1,86-1,90 м.ч, 2,87 м.ч та 4,0 м.ч. характерні для протонів гетеросистеми піперидину. Протони четвертого та шостого положення гетероциклічної системи піримідину проявляються при 8,48 м.ч. (рис. 3.9).

Рис. 3.9. Спектр ^1H ЯМР сполуки **3.15**

Наступним етапом було позбавлення Бок-захисту з одержанням цільової сполуки 5-метокси-2-(піперидин-4-іл)піримідин дигідрохлориду **3.16** (схема 3.10), будова та чистота якої підтверджена ЯМР та LC-MS (Додаток К).



На спектрі ^1H ЯМР (рис. 3.10) резонують сигнали усіх характерних груп даного похідного піримідину: при 3,87 м.ч. протони метоксигрупи, при 1,8-2,2 м.ч., 2,8-3,32 м.ч. сигнали протонів гетеросистеми піперидину. Протони четвертого та шостого положення гетероциклічної системи проявляються при 8,44-8,89 м.ч. Протони NH_2 -групи можемо спостерігати при 9,0 м.ч.

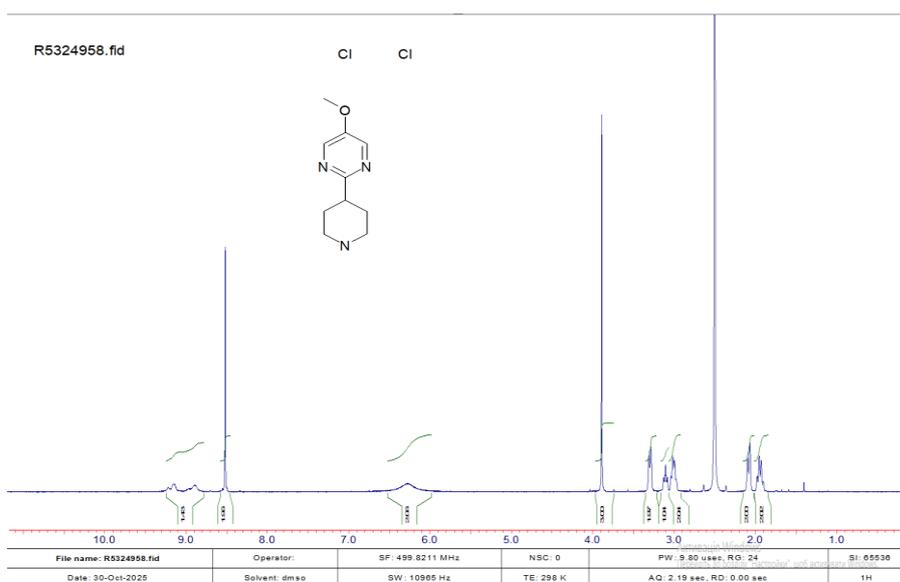


Рис. 3.10. Спектр ^1H ЯМР сполуки **3.16**

Дослідження були виконані з використанням потужностей ТОВ НВК «Укроргсинтез» міста Чернігова.

3.2. Методики синтезу

Спектри протонно-магнітного резонансу синтезованих сполук вимірювали за допомогою Bruker Avance 500 МГц, у якості розчинників використовували CDCl_3 , $\text{DMCO } d_6$, внутрішній стандарт ТМС.

(E)-3-(диметиламіно)-2-метоксиакрилальдегід 3.2. PCl_5 (255 г, 294 ммоль) додавали невеликими порціями (5г) до холодного (0°C) розчину 1,1,2-триметоксиетану (150 г, 294 ммоль), підтримуючи внутрішню температуру нижче 30°C . Суміш нагрівали до 60°C протягом 75 хвилин, а потім поміщали на крижану баню. ДМФА (260,28 мл, 852 ммоль) додавали через крапельну лійку, підтримуючи внутрішню температуру нижче 10°C . Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 40 годин, і MeOH (396 мл) додавали по краплях через крапельну лійку, підтримуючи внутрішню температуру нижче 10°C . Розчин переносили в крапельну лійку та додавали по краплях до 30% розчину метоксиду натрію (1679,2 мл, 2,17 моль) у MeOH, підтримуючи внутрішню температуру нижче 20°C . Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 годин, а потім концентрували. Залишок розчиняли у воді (2000 мл) та екстрагували дихлорметаном (2000 мл \times 3). Об'єднані органічні фази висушили, відфільтрували та сконцентрували, отримавши бажаний продукт (97 г, 64,7%).

5-метоксипіримідин 3.4. До 4 мл (E)-3-(диметиламіно)-2-метоксиакрилальдегіду **3.2** додавали 6,45 г (2 моль) амідю в сухому метанолі (200 мл) та метилат натрію (5,022 г, 3 моль) в якості основи, після перемішування до суміші додавали амоній хлорид (8,29 г, 5 моль), фільтрували, упарювали, екстрагували (1,74 г, 51%).

2-циклопропіл-5-метоксипіримідин 3.6. До 2 мл (E)-3-(диметиламіно)-2-метоксиакрилальдегіду **3.2** додавали 3,736 г (2 моль)

циклопропан карбоксимідаміду в сухому метанолі (100 мл) та метилат натрію (2,511 г, 3 моль) в якості основи, після перемішування до суміші додавали амоній хлорид (4,146 г, 5 моль), фільтрували, упарювали, екстрагували (0,9г, 38,6%).

2-циклопропілпіримідин-5-ол 3.7. Метоксипохідне (0,9 г, 1 моль) розчинили в сухому дихлорметані (20 мл), реакційний розчин охолодили до 0°C, по краплях додали змішаний розчин 1 моль/л дихлорметану та триброміду бору (6,23 мл, 3,15 моль), і суміш помістили при кімнатній температурі після додавання. Перемішували 3 години. Реакцію гасили додаванням 20 мл води під крижану баню, і рН довели до 7 за допомогою лугу. Потім для екстракції та розділення було використано 20 мл етилацетату. Органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували.

трет-бутил (2-(5-метоксипіримідин-2-іл)етил)карбамат 3.9
одержували аналогічно сполуці 3.6.

2-(5-метоксипіримідин-2-іл)етан-1-амін дигідрохлорид 3.10. Трет-бутил (2-(5-метоксипіримідин-2-іл)етил)карбамат розчинили в 30 мл МТБЕ та додали надлишок 5% розчину гідроген хлориду в діоксані. 2 години перемішували з рахівником бульбашок до припинення виділення вуглекислого газу. Осад, що утворився білого кольору, цільову сполуку виділяли фільтруванням.

трет-бутил((5-метоксипіримідин-2-іл)метил)карбамат 3.12
одержували аналогічно сполуці 3.6.

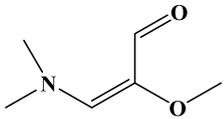
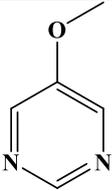
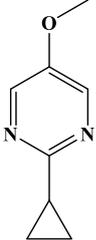
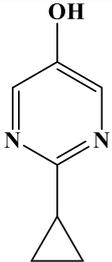
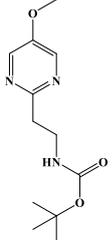
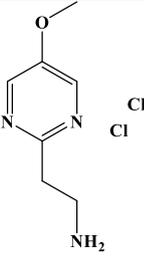
(5-метоксипіримідин-2-іл)метанамін дигідрохлорид 3.13 одержували аналогічно сполуці 3.10.

трет-бутил 4-(5-метоксипіримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилат 3.15 одержували аналогічно сполуці 3.6.

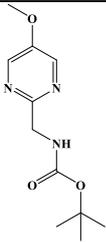
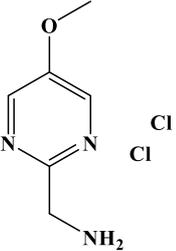
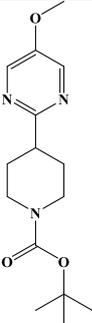
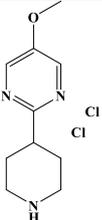
5-метокси-2-(піперидин-4-іл)піримідин дигідрохлорид 3.16
одержували аналогічно сполуці 3.10.

Таблиця 3.1

Характеристики синтезованих сполук

№	Сполука	Назва сполуки	Вихід, %	Т.пл. °С
3.2		(<i>E</i>)-3-(диметиламіно)-2-метокси акрилальдегід	64,7%	-
3.4		5-метоксипіримідин	51%	-
3.6		2-циклопропіл-5-метоксипіримідин	38,6%	-
3.7		2-циклопропіл піримідин-5-ол	65%	190 °С
3.9		<i>трет</i> -бутил (2-(5-метоксипіримідин-2-іл)етил)карбамат	59%	127°С
3.10		2-(5-метоксипіримідин-2-іл)етан-1-амін дигідрохлорид	87%	173°С

Продовження табл. 3.1

№	Сполука	Назва сполуки	Вихід, %	Т.пл. °С
3.12		<i>трет</i> -бутил((5-метоксипіримідин-2-іл)метил)карбамат	64%	-
3.13		(5-метоксипіримідин-2-іл)метанамін дигідрохлорид	80%	-
3.15		<i>трет</i> -бутил 4-(5-метоксипіримідин-2-іл)піперидин-1-карбоксилат	75%	-
3.16		5-метокси-2-(піперидин-4-іл)піримідин дигідрохлорид	82%	180°С

Висновки до розділу 3

Розроблено ефективний метод одержання 5-метоксипохідних піримідину з вихідної сполуки 1,1,2-триметоксиетану. Досягли отримання цільового (Е)-3-(диметиламіно)-2-метоксиакриальдегіду як напівпродукту синтезу з найкращим виходом речовини у 64,7% завдяки дотриманню температурних меж реакції. Підібрано оптимальний метод синтезу 5-метоксипіримідину та встановлено, що альдегід найкраще реагує з амідинами в сухому метанолі. За допомогою даного методу було успішно синтезовано 8 метоксипохідних піримідину з високим виходом та чистотою.

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано літературні дані щодо сучасних варіантів формування піримідинового циклу, зокрема конденсації N,N-бінуклеофілів - гуанідин, тіосечовина, амідинів з 1,3-дикарбонільними сполуками або β-дикетонами.

2. Вивчено фармакологічні властивості та потенціал сполук з піримідиновим ядром, встановлено їх широкий спектр терапевтичної дії, зокрема антибактеріальні, протигрибкові, протиракові, у хіміотерапії СНІДу, протизапальні, антигіпертензивні, противірусні, протидіабетичні, протисудомні, антиоксидантні та антигістамінні властивості.

3. Визначено, що досліджувані сполуки можна вважати лікоподібними за правилами Lipinski, Veber та Egan. За правилами Ghose і Muegge було виявлено порушення окремих критеріїв з певною залежністю. Визначено, що досліджувані сполуки є перорально біодоступними, відповідають параметрам лікоподібності та є малотоксичними. Встановлено, що всі речовини демонструють передбачувану активність щодо подолання гематоенцефалічного бар'єру та лише незначний рівень потенційної нейротоксичності, що є обнадійливим показником для подальших досліджень як потенційних ЦНС-агентів.

4. Досліджено та визначено оптимальні умови одержання цільового (E)-3-(диметиламіно)-2-метоксиакриальдегіду з 1,1,2-триметоксиетану як напівпродукту синтезу. Розроблено оптимальну методику одержання восьми 5-метоксипохідних піримідину з високим виходом та чистотою. Встановлено, що (E)-3-(диметиламіно)-2-метоксиакриальдегід найкраще реагує з амідинами в сухому метанолі.

5. Будова синтезованих сполук доведена методами ¹H ЯМР спектроскопії та хроматомас-спектрометрії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 7,8-dihydro-5h-1,6-naphthyridine derivatives as positive allosteric modulators of the muscarinic acetylcholine receptor m4 for treating neurological and psychiatric disorders : pat. 064585 United States. № 046760 ; applied on 14.10.2022 ; published on 20.04.2023. 312 p.
2. Abdel Hamid A. M. Addition–cyclization reactions of furan-2-carbonyl isothiocyanate with nitrogen nucleophiles as a synthetic route to novel azines and azoles of potential biological activity. *Journal of the iranian chemical society*. 2019. Vol. 16(9). P. 1853–1861. DOI: 10.1007/s13738-019-01659-6.
3. Abu-Zaied M. A., Elgemeie G. H., Mahmoud N. M. Synthesis of novel pyrimidine thioglycosides as structural analogs of favipiravir (avigan) and their antibird flu virus activity. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids*. 2021. Vol. 40(3). P. 336–356. DOI: 10.1080/15257770.2021.1872794.
4. Aniskova T., Grinev V., Yegorova A. Synthesis of Compounds of the Pyrimidine Series Based on the Reactions of 3-Arylmethylidene-furan-2(3H)-ones with N,N-Binucleophilic Reagents. *Molecules*. 2017. Vol. 22(8). P. 1251. DOI: 10.3390/molecules22081251.
5. Anticancer potential and structure activity studies of purine and pyrimidine derivatives: an updated review / T. Manna et al. *Mol. Divers*. 2025. Vol. 29(1). P. 817–848. DOI: 10.1007/s11030-024-10870-4.
6. Antiparasitic activities of novel pyrimidine N-acylhydrazone hybrids / J. Poletto et al. *Drug. Dev. Res*. 2021. Vol. 82(2). P. 230–240. DOI: 10.1002/ddr.21745.
7. Azole-Pyrimidine Hybrid Anticancer Agents: A Review of Molecular Structure, Structure Activity Relationship, and Molecular Docking / C. C. Eze et al. *Anticancer Agents Med. Chem*. 2022. Vol. 22(16). P. 2822–2851. DOI: 10.2174/1871520622666220318090147.
8. Compounds and compositions for use in treating skin disorders : pat. 154966 United States. № 015449 ; applied on 28.01.2021 ; published on 05.08.2021. 686 p.

9. Data-Driven Modelling of Substituted Pyrimidine and Uracil-Based Derivatives Validated with Newly Synthesized and Antiproliferative Evaluated Compounds / S. Zukic et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2024. Vol. 25(17). P. 9390. DOI: 10.3390/ijms25179390.
10. Davydova Y. A., Sokolenko T. M., Yagupolskii Y. L. Polyfluoro- and perfluoroalkoxyenaminones in syntheses of nitrogen containing heterocycles. *Journal of Fluorine Chemistry.* 2014. Vol. 157. P. 58–62.
11. Design, synthesis and anticancer activity of novel pyrimidine and pyrimidine-thiadiazole hybridglycosides / H. S. Khalaf et al. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids.* 2020. Vol. 39(7). P. 1036–1056. DOI: 10.1080/15257770.2020.1748649.
12. Design, synthesis and antitumor activity evaluation of trifluoromethyl-substituted pyrimidine derivatives / L. Liu et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2021. Vol. 51. P. 128268. DOI: 10.1016/j.bmcl.2021.128268.
13. Design, synthesis and anti-tumor evaluation of novel pyrimidine and quinazoline analogues / R. J. Lin et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2025. Vol. 282. P. 117057. DOI: 10.1016/j.ejmech.2024.117057.
14. Design, synthesis and biological evaluation of pyrimidine-based derivatives as VEGFR-2 tyrosine kinase inhibitors / W. Sun et al. *Bioorg. Chem.* 2018. Vol. 78. P. 393–405. DOI: 10.1016/j.bioorg.2018.04.005.
15. Design, synthesis and evaluation of pyrimidine derivatives as sedative-hypnotic agents / T. Xu et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2025. Vol. 284. P. 117213. DOI: 10.1016/j.ejmech.2024.117213.
16. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of 4-(Difluoromethyl)-1*H*-imidazole-5-carboxylic Acids/4-(3-Cyanophenoxy)pyrimidine-5-carboxylic Acids as P2Y₁ Receptor Antagonists for Ischemic Stroke Treatment / B. Zhang et al. *J. Med. Chem.* 2025. Vol. 68(11). P. 10930–10952. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.4c03117.
17. Design, synthesis, and biological evaluation of new pyrimidine-5-carbonitrile derivatives bearing 1,3-thiazole moiety as novel anti-inflammatory EGFR

- inhibitors with cardiac safety profile / S. A. Abdel-Aziz et al. *Bioorganic Chemistry*. 2021. Vol. 111. P. 104890. DOI: 10.1016/j.bioorg.2021.104890.
18. Design, Synthesis, In Silico and In Vitro Evaluation of Novel Pyrimidine Derivatives as EGFR Inhibitors / G. S. P. Matada et al. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2021. Vol. 21(4). P. 451–461. DOI: 10.2174/1871520620666200721102726.
19. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C. A. Lipinski et al. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2001. Vol. 46. P. 3–26.
20. FDA-approved pyrimidine-fused bicyclic heterocycles for cancer therapy: Synthesis and clinical application / S. Wang et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2021. Vol. 214. P. 113218. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113218.
21. Fluoropyrimidine-induced cardiotoxicity / I. Depetris et al. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2018. Vol. 124. P. 1–10. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.02.002.
22. Hafez H. N., Abbas H. A., El-Gazzar A. R. Synthesis and evaluation of analgesic, anti-inflammatory and ulcerogenic activities of some triazolo- and 2-pyrazolyl-pyrido[2,3-d]-pyrimidines. *Acta Pharm.* 2008. Vol. 58(4). P. 359–378. DOI: 10.2478/v10007-008-0024-1.
23. Heteroaryl piperidine ether allosteric modulators of the m4 muscarinic acetylcholine receptor : pat. 118734 United States. № 066917 ; applied on 18.12.2017 ; published on 28.06.2018. 203 p.
24. Hybrid Molecules with Purine and Pyrimidine Derivatives for Antitumor Therapy: News, Perspectives, and Future Directions / S. Iacob Ciobotaru et al. *Molecules*. 2025. Vol. 30(13). P. 2707. DOI: 10.3390/molecules30132707.
25. Kumar S., Deep A., Narasimhan B. Pyrimidine derivatives as potential agents acting on central nervous system. *Cent. Nerv. Syst. Agents. Med. Chem.* 2015. Vol. 15(1). P. 5–10. DOI: 10.2174/1871524914666140923130138.

26. Nadar S. Khan T. Pyrimidine: An elite heterocyclic leitmotif in drug discovery-synthesis and biological activity. *Chem. Biol. Drug. Des.* 2022. Vol. 100(6). P. 818–842. DOI: 10.1111/cbdd.14001.
27. Novel 5'-Norcarbocyclic Pyrimidine Derivatives as Antibacterial Agents / A. L. Khandazhinskaya et al. *Molecules.* 2018. Vol. 23(12). P. 3069. DOI: 10.3390/molecules23123069.
28. One-Pot Synthesis of Novel Pyrimidine Derivatives with Potential Antidiabetic Activity Through Dual α -Glucosidase and α -Amylase Inhibitors / O. Al-Shehri et al. *Molecules.* 2025. Vol. 30(13). P. 2857. DOI: 10.3390/molecules30132857.
29. Pant S., Nain S. Recent Advances in the Development of Pyrimidine-based CNS Agents. *Curr. Drug. Discov. Technol.* 2023. Vol. 20(2). DOI: 10.2174/1570163819666221003094402.
30. Potent 5-Cyano-6-phenyl-pyrimidin-Based Derivatives Targeting DCN1–UBE2M Interaction / W. Zhou et al. *Journal of Medicinal Chemistry.* 2019. Vol. 62(11). P. 5382–5403. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00003.
31. Raf inhibitor compounds and methods of use thereof : pat. 0063066 United States. № 12/438967 ; applied on 31.08.2007 ; published on 11.03.2010. 47 p.
32. Synthesis of new pyrimidine-containing compounds: 5-(2-(alkylamino)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-6-hydroxypyrimidine-2,4(1H,3H)-dione derivatives / K. Kochia et al. *Mol. Divers.* 2020. Vol. 24(4). P. 1015–1024. DOI: 10.1007/s11030-019-10009-w.
33. Synthesis, crystal structure, spectroscopic (FT-IR, ^1H and ^{13}C NMR) and nonlinear optical properties of a novel potential HIV-1 protease inhibitor / A. Pekparlak et al. *Chemical physics letters.* 2020. Vol. 742. P. 137171. DOI: 10.1016/j.cplett.2020.137171.
34. Synthesis, Fungicidal Activity and Mode of Action of 4-Phenyl-6-trifluoromethyl-2-aminopyrimidines against *Botrytis cinerea* / C. Liu et al. *Molecules.* 2016. Vol. 21. P. 828. DOI: 10.3390/molecules21070828.

ДОДАТКИ

Додаток А

Ministry of Health of Ukraine
Ministry of Education and Science of Ukraine
National University of Pharmacy
Pharmaceutical Chemistry Department
General Chemistry Department
Ukrainian Society of Medicinal Chemistry



CERTIFICATE

This is to certify that
**Anastasia Humeniuk, Hanna Severina,
Oleksandr Khodachenko**

with a poster presentation

**DEVELOPMENT OF A METHOD FOR THE SYNTHESIS
OF 5-METHOXY PYRIMIDINE DERIVATIVES**

participated in the International Internet Conference
'Modern chemistry of medicines'
November 7, 2025, Kharkiv, Ukraine

Certificate of the State Scientific
Institution Ukrainian Institute of
Scientific and Technical Expertise and
Information No. 858 dated 26.12.2024



Acting rector of the NUPH, prof.

Oleksandr KUKHTENKO

Head of the Department
of Pharmaceutical Chemistry, prof.

Victoriya GEORGIVANTS

**Development of a method for the synthesis of 5-methoxy pyrimidine
derivatives**

Anastasia Humeniuk^{1,2}, Hanna Severina¹, Oleksandr Khodachenko²

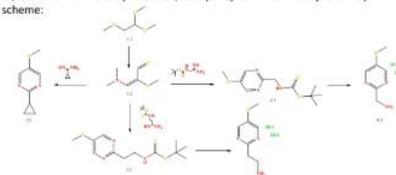
¹National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

²Limited liability company research and production enterprise Ukrorgsintez, Chernihiv, Ukraine *
anastasiabalyka07@gmail.com

Introduction. Heterocyclic compounds containing a pyrimidine core represent an important group of natural and synthetic chemical compounds characterized by a wide range of biological activities and significant potential for medical applications as therapeutic agents in the treatment of various pathological conditions. According to scientific sources, compounds of this class exhibit pharmacological activity within the central nervous system (CNS), particularly anticonvulsant and antidepressant effects, which makes pyrimidine derivatives promising candidates for the development of drugs aimed at correcting CNS disorders [1]. In addition, an intensive search for new effective antitumor compounds is ongoing, among which trifluoromethyl-substituted pyrimidine derivatives are attracting particular attention [2]. The literature also reports on new promising directions for the use of pyrimidine structures in the development of antimalarial drugs [3]. In this regard, the development of new, simple and highly effective methods for the synthesis of pyrimidine derivatives remains a relevant scientific task.

Materials and methods. Organic synthesis methods, ¹H NMR spectroscopy, LCMS.

Results and discussion. In the course of developing a new synthesis method, at the first stage, the starting material was 1,1,2-trimethoxyethane (1.1), which in turn reacts with phosphorus pentachloride in dimethylformamide at 0-60°C, 40 hours. Subsequently, a 30% solution of sodium methylate was used, 10-20°C, after isolation, the desired product (E)-3-(dimethylamino)-2-methoxyacrylaldehyde (1.2) was obtained. At the second stage of developing the method, a number of attempts were made to obtain 5-methoxy derivatives of pyrimidine from the intermediate compound (1.2) and the optimal synthesis method with maximum yield was selected. It was found that aldehyde (1.2) reacts best with amidines in dry methanol in the presence of sodium methylate as a base. According to this method, 5-methoxy derivatives 2.1, 3.1 and 4.1 were synthesized, the purity of which was proven by NMR and LCMS, presented in scheme:



Conclusions. An effective synthesis method from 1,1,2-trimethoxyethane was developed, which enabled the direct synthesis of 5-methoxy-substituted pyrimidines, which in turn are analogues of biologically active substances and are synthetically active, making further transformations possible.

References

1. Pont S, Nain S. Recent Advances in the Development of Pyrimidine-based CNS Agents. *Curr Drug Discov Technol.* 2023;20(2):e033102209428. doi: 10.2174/157016381966622103094402. PMID: 36200187.
2. Liu L, Wang Z, Gao C, Dai Y, Si X, Zhang Y, Meng Y, Zhang J, Xu Y, Liu H, Zhang Q. Design, synthesis and antitumor activity evaluation of trifluoromethyl-substituted pyrimidine derivatives. *Bioorg Med Chem Lett.* 2021 Nov 15;51:128268. doi: 10.1016/j.bmcl.2021.128268. Epub 2021 Jul 23. PMID: 34302974.
3. Ravinder L, Hasibullah SA, Rakesh KP, Raheem S, Ismail N, Lim LY, Hassan NI. Pyrimidine and Pyrimidine hybrids as privileged scaffolds in antimalarial drug discovery: A recent development. *Bioorg Med Chem Lett.* 2024 Dec.

International internet conference
**«MODERN CHEMISTRY OF MEDICINES»
2025**



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ДИПЛОМ І СТУПЕНЯ

нагороджується

Анастасія БАЛИКА

у секційному засіданні студентського наукового
товариства кафедри
фармацевтичної хімії

VI Всеукраїнська науково-практична конференція з
міжнародною участю

«YOUTH PHARMACY SCIENCE»

Ректор закладу
вищої освіти



(Signature)
Олександр КУХТЕНКО

10-11 грудня 2025 р. м. Харків





Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет



Цим засвідчується, що

Humeniuk A.V., Khodachenko A.N.

**Scientific supervisor:
Severina H.I.**

брав(ла) участь у роботі VI Всеукраїнської
науково-практичної конференції
з міжнародною участю

**YOUTH
PHARMACY
SCIENCE**

СЕРТИФІКАТ

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф.



Олександр КУХТЕНКО

10-11 грудня 2025 р.
м. Харків
Україна

CALCULATION OF PHARMACOKINETIC PARAMETERS AND TOXICITY OF 5-METHOXYPYRIMIDINE DERIVATIVES

Humeniuk A.V., Khodachenko A.N.

Scientific supervisor: Severina H.I.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

anastasiabalyka07@gmail.com

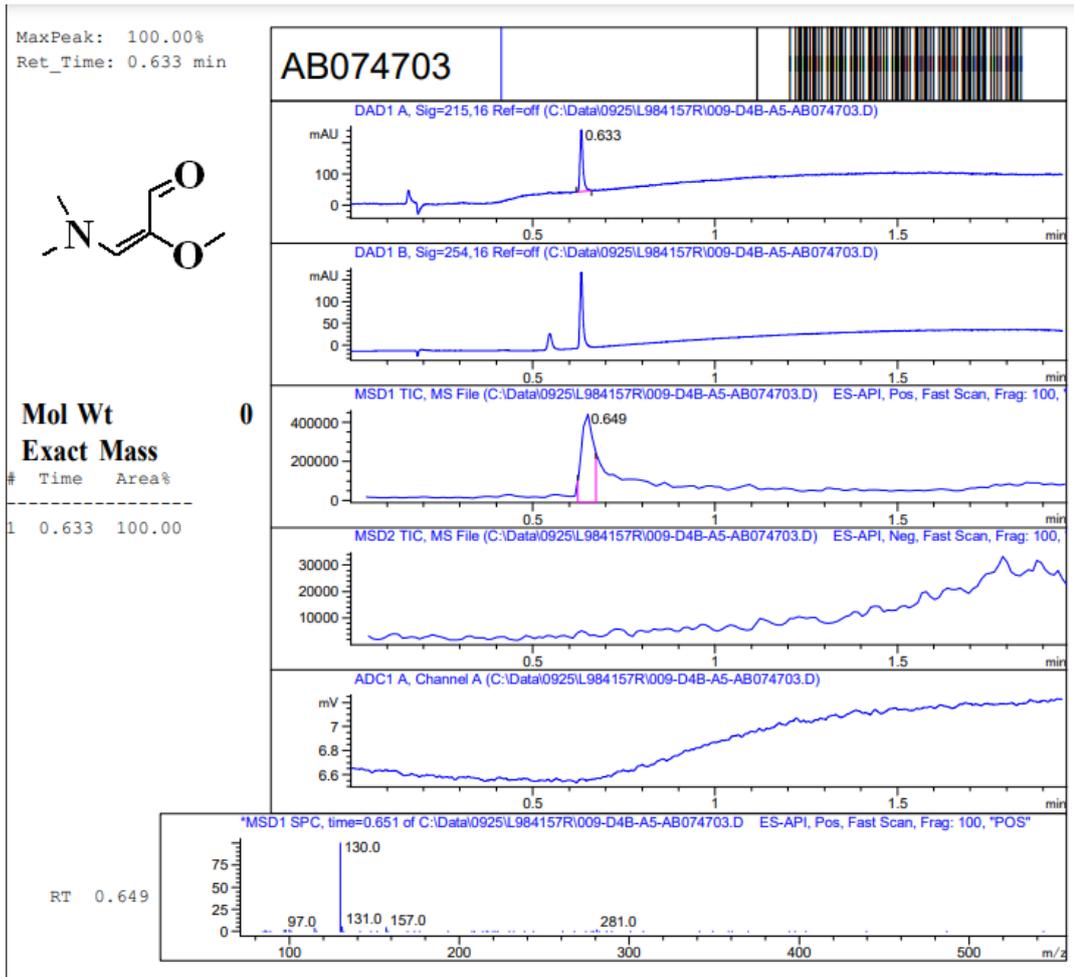
Introduction. Heterocyclic compounds with a pyrimidine core are characterised by a wide range of biological activity and significant potential for medical applications as therapeutic agents, in particular, they exhibit pharmacological activity within the central nervous system, and antitumor, antiviral, antibacterial, and antimalarial activity have been reported. Despite the wide range of synthetic drugs on the pharmaceutical market, the search for new biologically active compounds remains relevant, while *in silico* prediction methods allow the selection of potentially effective molecules at an early stage.

Aim. Virtual prediction and assessment of pharmacokinetic, physicochemical properties and toxicity of 5-methoxypyrimidine derivatives for further synthesis of the most potential biologically active substances.

Materials and methods. For *in silico* prediction of pharmacological parameters of a number of 5-methoxypyrimidine derivatives, an online service was used. 4 pyrimidine derivatives were selected as objects of study: 5-methoxy-2-methylpyrimidine (1), 2-cyclopropyl-5-methoxypyrimidine (2), *tert*-butyl (2-(5-methoxypyrimidin-2-yl)ethyl)carbamate (3) and *tert*-butyl ((5-methoxypyrimidin-2-yl)methyl)carbamate (4). The software SwissADME, Pro-tox III were used to determine druglikeness parameters, predict ADME properties and determine toxicity, respectively.

Research results. Thanks to the radar of the online program SwissADME, the compliance of the molecules of 5-methoxypyrimidine derivatives with the bioavailability criteria was assessed. The range on each parameter axis does not go beyond the limited area. Considering the physicochemical properties such as lipophilicity, size, polarity, solubility, elasticity and saturation, it can be concluded that compounds (1-4) meet all the requirements of bioavailability (Fig. 1).

According to the ProTox-3.0 prediction, the results indicate a favorable toxicological profile of the studied compounds. Compound (4) belongs to toxicity class III, compounds (1) and (3) to class IV, and the safest is the pyrimidine derivative (2), which is predicted to have toxicity class V. Importantly, all substances in this series demonstrate predictable activity in overcoming the blood-brain barrier and only a slight level of potential neurotoxicity, which is an encouraging indicator for further studies as potential CNS agents (Fig. 1).

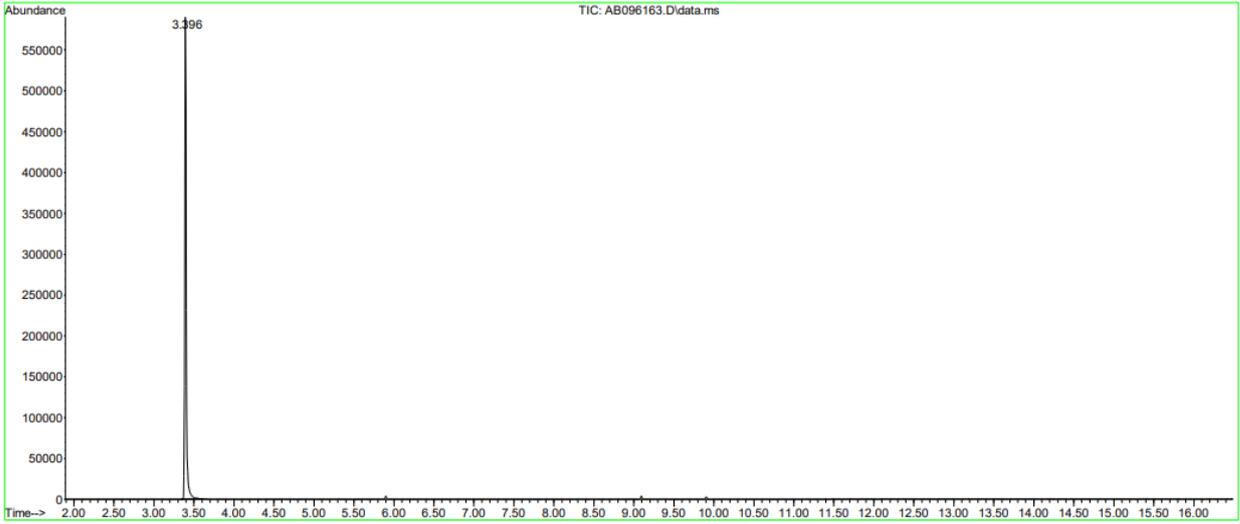


Library Search Report

Data Path : C:\msdchem\1\Data_3\12_11\
Data File : AB096163.D
Acq On : 11 Dec 2025 16:58
Operator :
Sample : AB096163
Misc : CH2Cl2
ALS Vial : 22 Sample Multiplier: 1

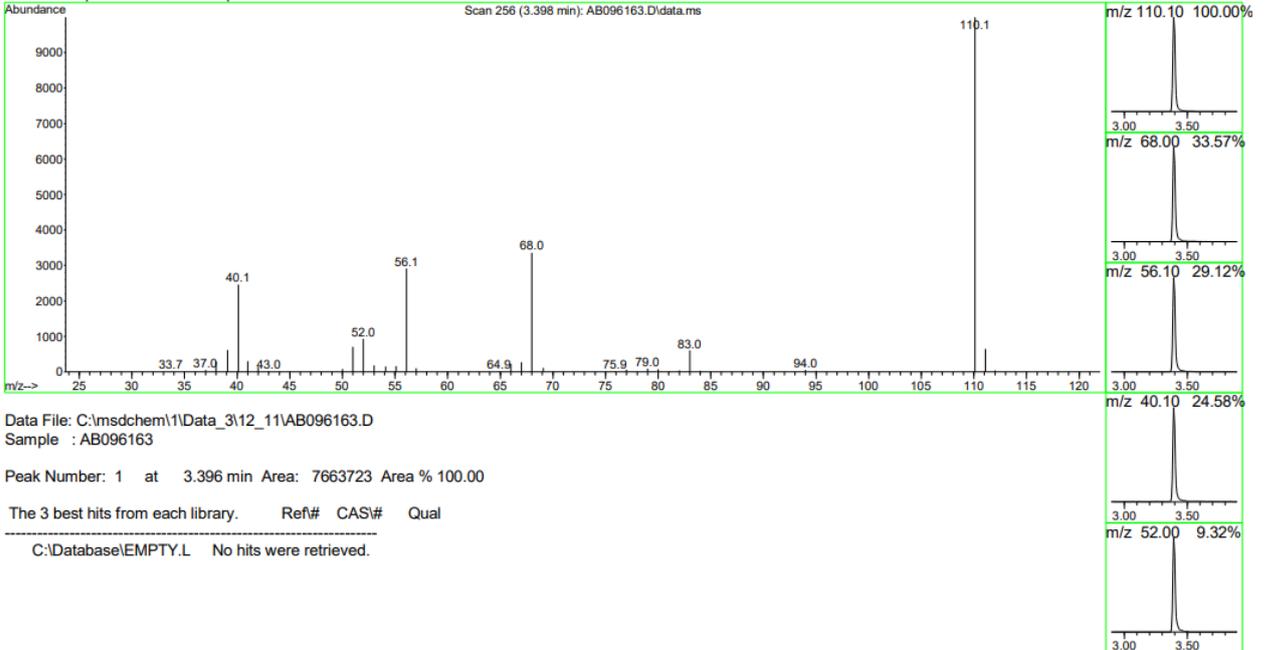
Search Libraries: C:\Database\EMPTY.L Minimum Quality: 0

Unknown Spectrum: Apex
Integration Events: ChemStation Integrator - autoint1.e



Library Search Report - ChemStation Integrator

Unknown Spectrum based on Apex



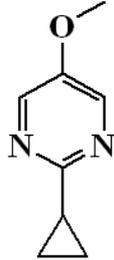
Data File: C:\msdchem\1\Data_3\12_11\AB096163.D
Sample : AB096163

Peak Number: 1 at 3.396 min Area: 7663723 Area % 100.00

The 3 best hits from each library. Ref# CAS# Qual

C:\Database\EMPTY.L No hits were retrieved.

MaxPeak: 100.00%
Ret_Time: 0.988 min



Mol Wt		Exact Mass	
#	Time	Area%	
1	0.988	100.00	

