

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ВИСОКИХ
ТЕХНОЛОГІЙ

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

доц. Сергій Вікторович Рябухін

Протокол №____ засідання кафедри

від “____” _____ 20__ р.

**ФОКУСОВАНА ЕНУМЕРАЦІЯ ТА АНАЛІЗ
СПИРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК**

Випускна кваліфікаційна робота магістра

студента спеціальності

102 Хімія

ОП «Хімія (високі технології)»

Теняєва Володимира Валерійовича

Науковий керівник

директор ННІВТ

д. хім. н., професор Комаров І.В.

Оцінка захисту роботи

Київ – 2022 р.

АНОТАЦІЯ

Теняєв В.В. Фокусована енумерація та аналіз спіроциклічних сполук.
– Випускна кваліфікаційна робота бакалавра за спеціальністю 102 Хімія ОП
«Хімія та наноматеріали».

По ходу роботи створено програму для енумерації спіроциклічних сполук. За допомогою програми отримано бібліотеку сполук що містять до 5 атомів у циклі, для яких згенеровані SMILES рядки та пораховані молярні маси та $\log P$. За обраними з цієї бібліотеки сполуками проведено літературний пошук і виявлено 4 неописані потенційні скаффолди. Отримані результати можуть бути використані для пошуку нових лікарських засобів

Ключові слова: хемоінформатика, хімічний простір, енумерація, спіроцикли, лікарські засоби, скаффолд.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	5
1.1 Концепція хімічного простору	5
1.2 Предмет дослідження.....	7
1.2.1 Вибір досліджуваної області хімічного простору	7
1.2.2 Пошук нових потенційних скаффолдів в обраній області.....	9
1.3 Інструменти дослідження	11
РОЗДІЛ 2. ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА	12
2.1 Опис алгоритму і роботи програми	12
2.2 Результати роботи програми.	17
2.3 Пошук нових неописаних структур.....	18
ВИСНОВКИ.....	20
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	21
ДОДАТКИ.....	24
Додаток 1. Повний код програми для енумерації спіроциклів.....	24
Додаток 2. Таблиця властивостей спіроциклів до 5 атомів в циклі.	25
Додаток 3. Зображення згенерованих спіроциклів до 4-х атомів у циклі ...	47
Додаток 4. Таблиця результатів пошуку на Reaxys	51

ВСТУП

Навігація хімічного простору стає все популярнішим напрямком в сучасній медичній хімії. Під терміном “хімічний простір” розуміють сукупність всіх теоретично можливих хімічних сполук. А це означає, що туди ж входять найбільш оптимальні з точки зору їх використання хімічні сполуки - лікарські засоби, барвники та інші. Зважаючи на кількість можливих хімічних сполук в межах цього простору - їх синтез, чи хоча б комп’ютерне генерування (енумерація) не під силу сучасній науці. В такому разі необхідною є розробка простих алгоритмів “навігації” в хімічному просторі, які б звужували коло пошуку корисних сполук.

Нами було поставлено задачу створити такий алгоритм для енумерації частини хімічного простору, а саме класу спіроциклічних сполук з декількома гетероатомами. Вважається, що серед таких речовин можна з високою імовірністю знайти лікарські засоби, оскільки вони мають конформаційно жорстку 3д структуру, що надає широкі можливості для просторового дизайну та є дуже важливим при взаємодії з біологічними мішенями.

Окрім того нашою метою було провести аналіз результатів роботи розробленого алгоритму та знайти серед згенерованих сполук нові неописані структури – потенційні скаффолди для розробки лікарських засобів.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Концепція хімічного простору

Концепція хімічного простору, т. з. дескрипторний простір, що вміщує всі можливі молекули, широко застосовується для аналізу бібліотек хімічних сполук в комбінаторній хімії, розробці лікарських препаратів та багатьох інших галузях[1], [2]. Теоретично, детальний аналіз хімічного простору може привести до відкриття молекул, котрі б мали певні практично важливі властивості. Щоправда, перші спроби робіт в цьому напрямку продемонстрували, наскільки складною є згадана проблема[3]–[7]. Наприклад, розмір частини хімічного простору, представленого сполуками з молекулярною масою менше 500, було оцінено приблизно у 10^{200} [8], [9], тож не дивно, що за відсутності достатніх обчислювальних потужностей та відповідних алгоритмів, вичерпне генерування структур не знаходило широкого практичного застосування. Останніми десятиліттями дослідження в цій області стимулювалися, в основному, потребами медичної хімії[10]. Це пов'язано з тим, що вичерпне вивчення хімічного простору могло б призвести до відкриття раніше невідомих хімічних структур (хемотипів), привабливих для пошуку потенційних лікарських засобів.

Зважаючи на надзвичайно великі розміри хімічного простору, з'являється необхідність у створенні ефективних стратегій для його дослідження [11], [12] та візуалізації[13]–[16]. Сучасний процес пошуку лікарських засобів обмежується лише принципово доступними з практичної точки зору сполуками, котрі мають певні фізико-хімічні характеристики, які прийнято пов'язувати з “подібністю до лікарських засобів” [17], [18].

Тим не менш, навіть хімічний простір подібних до лікарських засобів молекул є надзвичайно великим. Згідно з останньою інформацією, вичерпне генерування всіх малих, переважно подібних до лікарських засобів молекул, котрі містили б не більш ніж 13 атомів C, N, O, S та Cl дало більш як 977 мільйонів сполук (GDB-13) [19], а тих що містили б до 17 атомів C, N, O, S,

Hal – 166 мільярдів сполук (GDB-17) [20]. Таким чином, є очевидна потреба в подальших структурних обмеженнях і концепціях, що звужують область пошуку нових ліків у хімічному просторі.

Доречно зазначити, що наведений вище підхід до генерації хімічного простору лікарськоподібних сполук [19], [20], базувався на принципі «зверху-вниз»: бібліотека всіх теоретично можливих структур (молекулярних графів) генерувалася з мінімальними обмеженнями (в у цитованих роботах вихідним обмеженням була кількість атомів C, N, O, S і Hal), з яких були видалені синтетично неможливі та хімічно нестабільні сполуки. Отриману бібліотеку можна ще зменшити, застосувавши обмеження за властивостями — «вниз» до найбільш бажаних кандидатів.

Відомі способи енумерації в основному базуються саме на принципі «зверху-вниз», тому в нашій роботі ми створили власний алгоритм, що заснований на іншому принципі, який можна було б назвати «фокусованим»: жорсткі обмеження по структурі та властивостям застосовуються з самого початку процесу енумерації. Це призводить до відносно невеликих розмірів баз даних, які представляють дуже конкретні фрагменти хімічного простору, зосереджені на певних властивостях.

1.2 Предмет дослідження

1.2.1 Вибір досліджуваної області хімічного простору

Спіроциклічні лікарські засоби відомі вже понад 50 років (Рисунок 1.1) [21]. Спіроцикли використовувалися при розробці ліків і в якості основних скелетів і як периферійні фрагменти молекули. Основна перевага таких сполук в якості скелету лікарських засобів це притаманна їм конформаційно жорстка тривимірна природа, що в свою чергу дозволяє конструювати функціональні властивості у всіх трьох вимірах [22]. Значної взаємодії ліганду з тривимірним сайтом зв'язування можна досягти легше за допомогою спіроциклічного ядра, ніж із переважно планарними (гетеро)ароматичними системами [23]. Спіроцикли широко представлені серед природних продуктів, молекули яких значною мірою еволюціонували для взаємодії з білками. Спіроциклічний природний продукт Гризеофульвін фактично використовується клінічно [24].

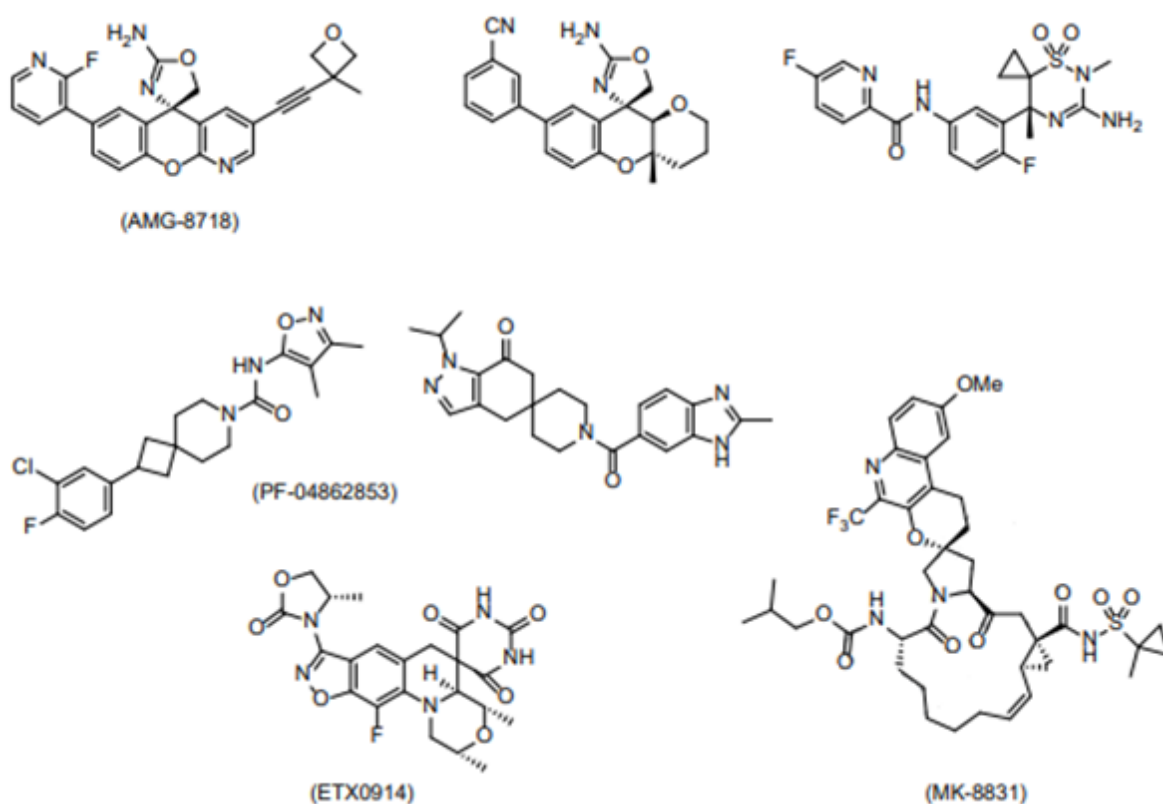


Рисунок 1.1 – Спіроциклічні інгібітори ензимів

Для розробки ліків на основі структури (structure-based drug design,

SBDD) важливо зазначити, що спіроцикли, що складаються з 6-членних або менших кілець, або є жорсткими, або мають обмежену кількість добре визначених конформацій. Багато ранніх прикладів ліків, що містять спіроцикли, наприклад Спіперон, Флуспірілен не додавали стереоцентрів до молекули. Однак, щоб повною мірою скористатися перевагами спіроциклів, потрібна здатність контролювати стереохімію в кількох положеннях на спіроциклах, що представляють інтерес. Вважалося, що спіроцикли важко синтезувати через наявність четвертинного вуглецю. Необхідність керувати кількома стереоцентрами ще більше піднімає планку синтетичної хімії, яку необхідно застосувати на практиці. Значна кількість статей у журналах органічної хімії, що описують синтез спіроциклів, свідчить про те, що ці проблеми вирішуються. На додаток до своєї привабливості в SBDD, спіроциклічні ядра також були використані при розробці скринінгових бібліотек і в синтезі, орієнтованому на різноманітність (diversity oriented synthesis) [25].

Тож задля звуження досліджуваного хімічного простору було обрано обмежений клас спіроциклічних сполук, що містять в одному циклі всього не більше 5 атомів а також максимум два гетероатоми, що не розташовані поряд, оскільки в іншому випадку такі речовини здебільшого нестабільні або токсичні [26]. Також були еліміновані молекули з 4ма гетероатомами біля спірокарбону оскільки вони зовсім нестабільні та складні для синтезу.

1.2.2 Пошук нових потенційних скаффолдів в обраній області

При розробці ліків широко використовувалися біциклічні похідні піролідину: як приклади можна назвати антибактеріальні препарати Моксифлоксацин і Тривафлораксацин [27], [28], антипсихотичний препарат Азенапін [29] або антидіабетичний Мітиглінід [30] (Рисунок 1.2).

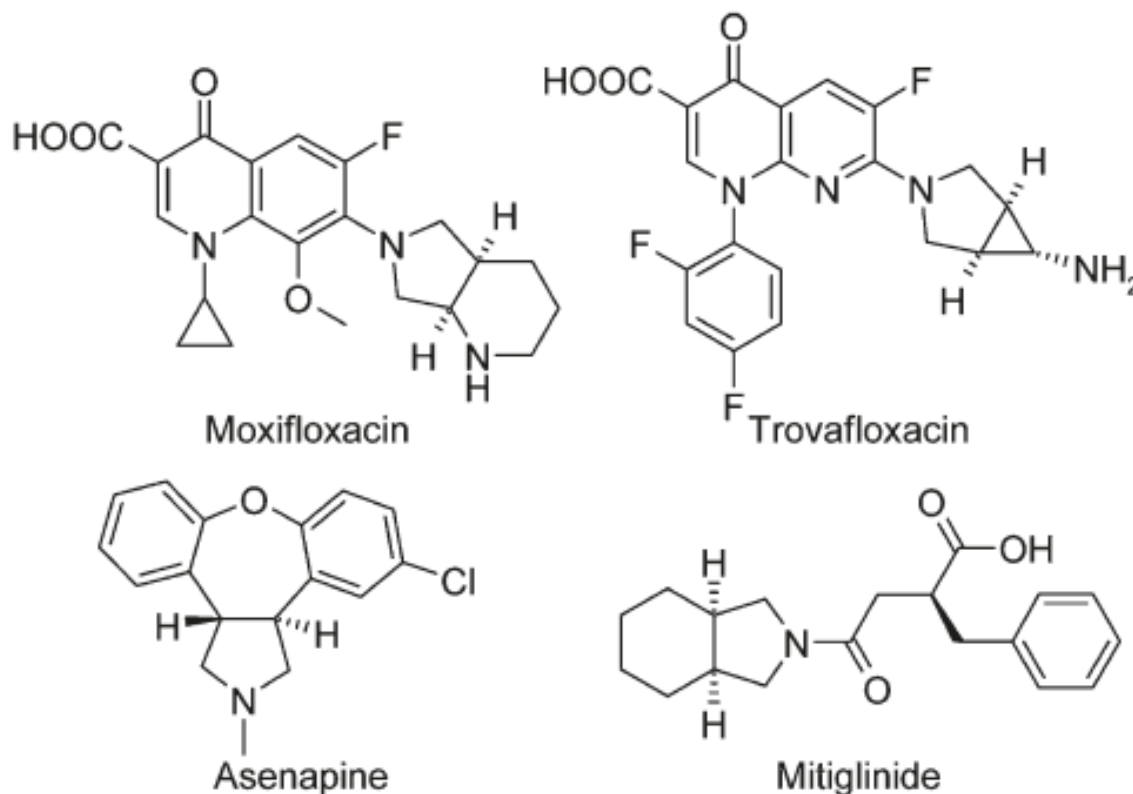


Рисунок 1.2 – Конденсовані похідні піролідину – лікарські засоби доступні у продажу

Однак недоліком насичених біциклічних каркасів є їх підвищена ліпофільність, що накладає серйозні обмеження на подальшу оптимізацію потенційних молекул ліків [31]. Щодо подолання цих обмежень цікавим варіантом постають біциклічні сульфони [32]. Сульфонова частина, крім зниження ліпофільності, може брати участь у взаємодії молекул з біологічними мішенями. Окрім того, відома низка речовин, які містять циклічний сульфононий фрагмент, що вже пройшли доклінічні або клінічні випробування: протиглаукомний засіб Дорзоламід [33], протитрипаносомний препарат Ніфуртимокс [34] і сполуки з противірусною [35] або антипсихотичною [36] активністю (Рисунок 1.3).

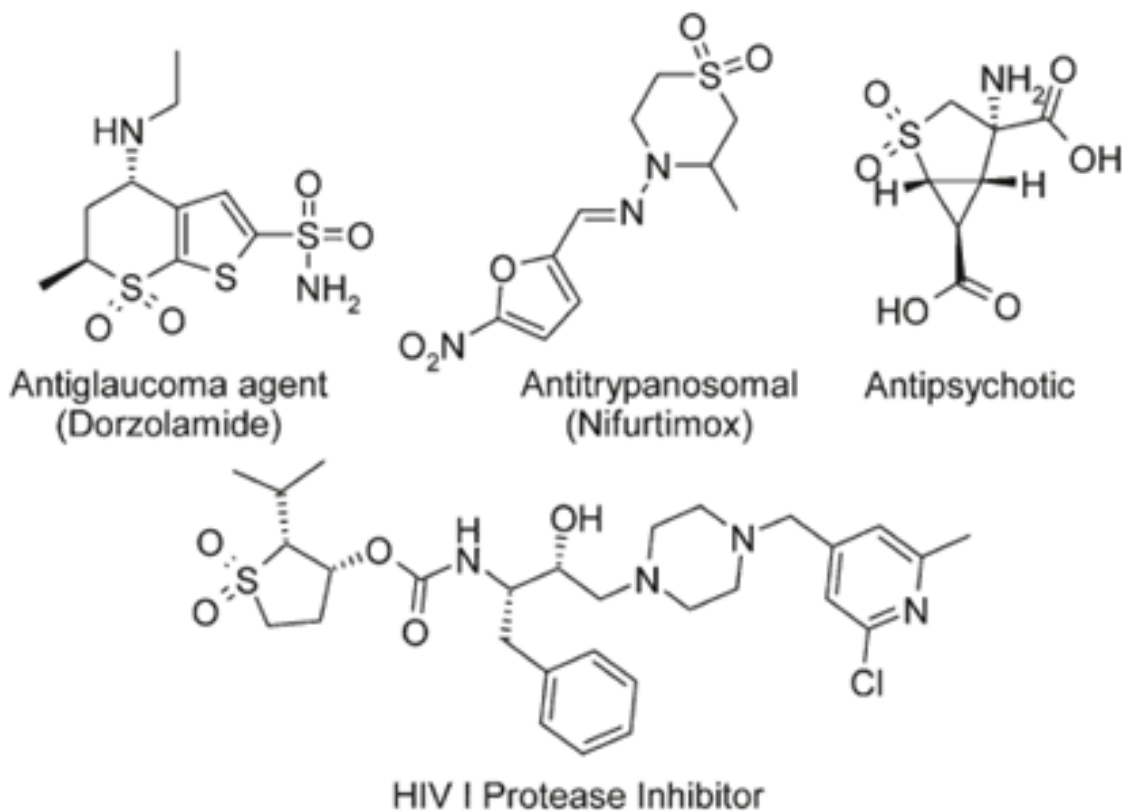


Рисунок 1.3 – Біологічно активні циклічні сульфи

Зважаючи на те, що сірковмісні та азотовмісні цикли, складають інтерес як потенційні фрагменти лікарських засобів, після енумерації обраної нами області хімічного простору, ми вирішили більш детально зупинитись на тих спіроциклах, що містять один атом сірки та азоту в різних циклах, та провести пошук наукових статей в яких описані ці сполуки або їх аналоги

1.3 Інструменти дослідження

Для написання власне алгоритму енумерації було використано високорівневу мову програмування Python [37].

Далі, для оцінки, візуалізації та впорядкування даних отриманих в результаті роботи алгоритму, була використана хемоінформатична бібліотека RDKit [38] доступна на Python. Вона містить широкий набір інструментів для моделювання молекул, дозволяє створювати 2д зображення структур, обчислювати різноманітні дескриптори такі як точна молярна маса, logP тощо.

У якості способу збереження отриманих сполук ми вирішили використати SMILES [39], оскільки ця специфікація універсальна, дозволяє однозначно представити молекулу у вигляді компактного рядка символів, до того ж RDKit містить прості інструменти для їх генерації.

Щоб провести аналіз отриманих структур на предмет новизни, ми скористалися веб-ресурсом Reaxys – потужним інструментом для пошуку наукової літератури [40], оскільки він дозволяє знаходити статі за співпадінням підструктур описаних в них сполук із шуканою.

РОЗДІЛ 2. ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА

2.1 Опис алгоритму і роботи програми

Розроблений нами алгоритм енумерує спіроцикли в два етапи:

1. Генерація всіх можливих ланцюгів - комбінаторних розміщень атомів із заданими обмеженнями на максимальну кількість усіх атомів і гетероатомів (Рисунок 2.1.а).
2. Створення цільового набору молекул шляхом попарного комбінування згенерованих ланцюжків з приєднанням їх кінців до спіроатому карбону, а також енумерація стереоізомерів (Рисунок 2.1.б).

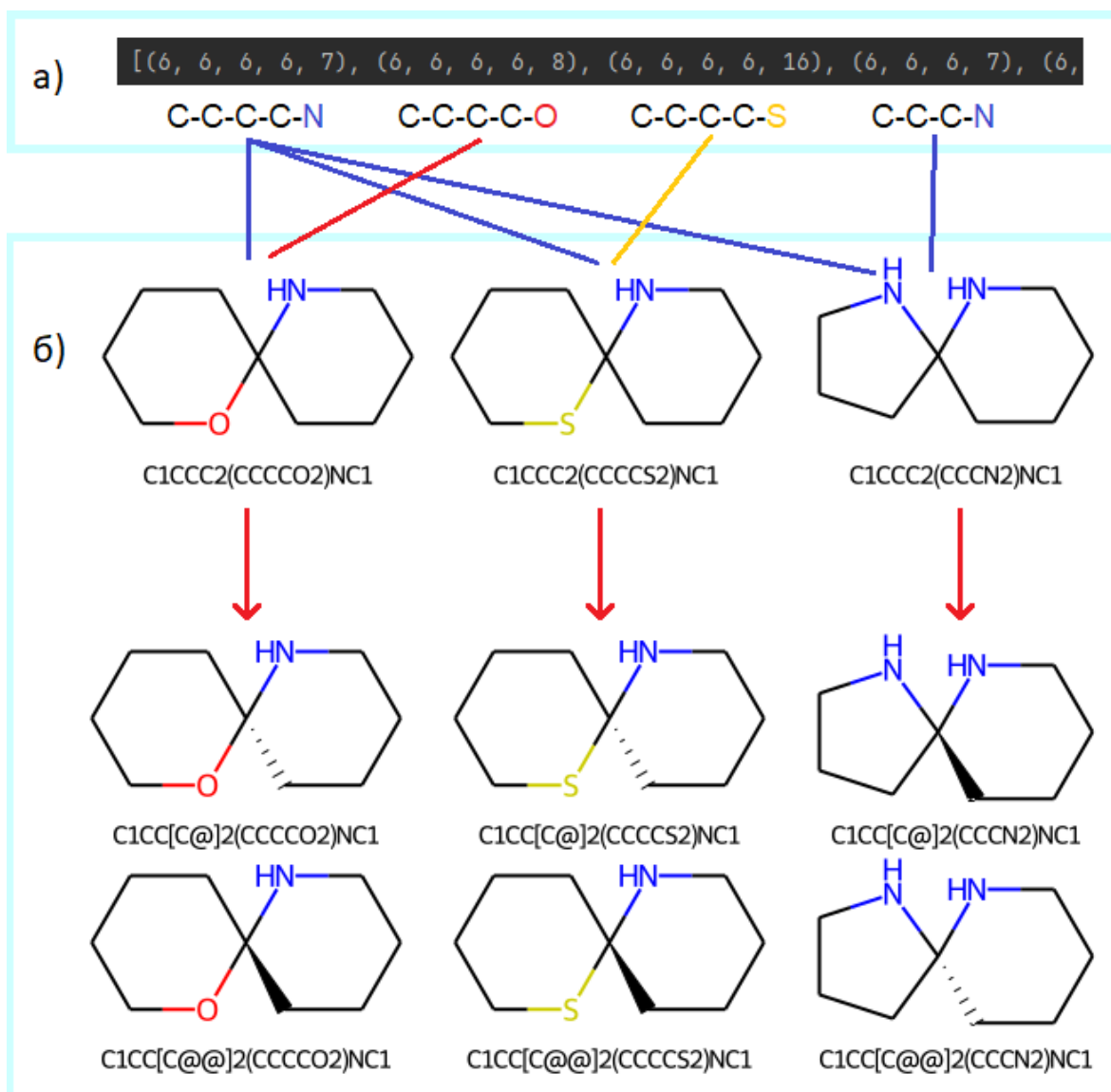


Рисунок 2.1 – а) Згенеровані на першому етапі ланцюжки; б) Отримані спіроцикли та їх стереоізомери

Цей алгоритм нами був реалізований у вигляді програми, написаної на мові програмування Python, що складається із кількох функцій. Ця програма повністю наведена в додатку 1.

Функція *generate_atom_sequences* (Рисунок 2.2) приймає в якості аргументів максимальну довжину послідовності, перелік гетероатомів та їх максимальну кількість і повертає відсортований список всіх можливих комбінаторних розміщень атомів в рамках заданих обмежень.

```

def generate_atom_sequences(max_len: int, max_hetero: int, heteroatoms=(7, 8, 16)) -> list:
    sequences = set()

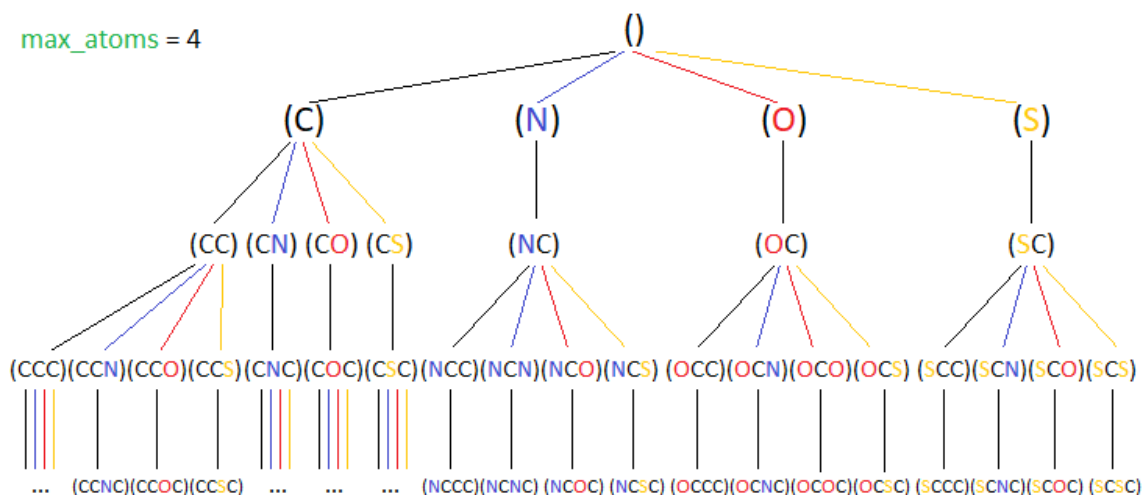
    def recursively_enumerate(sequence=tuple(), hetero_count=0):
        if len(sequence) > 1 and hetero_count > 0 and sequence[::-1] not in sequences:
            sequences.add(sequence)
        if len(sequence) < max_len:
            recursively_enumerate(sequence + (6,), hetero_count)
            if hetero_count < max_hetero and (not sequence or sequence[-1] == 6):
                for het in heteroatoms:
                    recursively_enumerate(sequence + (het,), hetero_count + 1)

    recursively_enumerate()
    sequences = sorted(sequences)
    sequences.sort(key=len)
    return sequences

```

Рисунок 2.2 – Код функції для генерації послідовностей атомів

В основі алгоритму лежить вкладена рекурсивна функція *recursively_enumerate*, що отримує в якості аргументів попередню послідовність і кількість гетероатомів у ній, зберігає її в змінну множини *sequences* і додає до неї по черзі кожен із дозволених атомів (враховуючи максимальну кількість гетероатомів і те що два гетероатома не ставляться підряд), утворюючи нові послідовності. При цьому функція рекурсивно викликає саму себе, кожен раз передаючи новий ланцюжок як аргумент. В результаті виникає розгалужене дерево таких викликів (Рисунок 2.3). Рекурсія припиняється при досягненні максимально дозволеної довжини послідовності. Після цього основна функція повертає відсортований список ланцюжків, утворений із множини *sequences*.

Рисунок 2.3 – Візуалізація роботи функції *recursively_enumerate*

Сtereoхімія спіроатому вуглецю цією програмою визначається в останню чергу, тому при генерації двох симетричних ланцюжків один із них пропускається і не потрапляє в список (Рисунок 2.4).

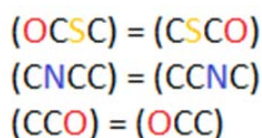


Рисунок 2.4 – Симетричні ланцюжки

Функція *generate_spiro_cycles* (Рисунок 2.5) приймає в якості аргументів два списки ланцюжків, що генеруються попередньою функцією та відповідають послідовностям атомів двох різних кілець у спіроциклічній сполуці. Також можна передати лише один список, тоді другий стане його копією.

```
def generate_spiro_cycles(chains_1: list, chains_2: list = None) -> list:
    chains_2 = chains_1 if chains_2 is None else chains_2
    spiro_cycles_smiles = []
    for idx_a, chain_a in enumerate(chains_1):
        for idx_b, chain_b in enumerate(chains_2):
            terminal_atoms = (chain_a[0], chain_a[-1], chain_b[0], chain_b[-1])
            if (chains_1 is chains_2 and idx_a < idx_b) or 6 not in terminal_atoms:
                continue
            mol = create_spiro_mol(chain_a, chain_b)
            Chem.FindMolChiralCenters(mol, includeUnassigned=True)
            for isomer in EnumerateStereoisomers(mol):
                smiles = Chem.MolToSmiles(isomer)
                spiro_cycles_smiles.append(smiles)
    return spiro_cycles_smiles
```

Рисунок 2.5 – Код функції що енумерує спіроцикли

За допомогою вкладених циклів комбінуються елементи одного масиву з елементами іншого, при чому уникається повторне утворення комбінацій типу $\{a, b\} = \{b, a\}$ у випадку однакових списків, а також тих, із яких утворюється сполука з 4-ма гетероатомами біля спірокарбону. Із допомогою бібліотеки RDKit з отриманих пар послідовностей функція *create_spiro_mol* (Рисунок 2.6) формує об'єкти-молекули, далі еnumerуються всі можливі стереоізомери та генеруються SMILES рядки для них.

```
def create_spiro_mol(chain_1, chain_2):
    mol = Chem.RWMol()
    atom_indices = [mol.AddAtom(Chem.Atom(atom)) for atom in (6,) + chain_1 + chain_2]
    for i, idx1 in enumerate(atom_indices):
        idx2 = atom_indices[i - 1]
        if i == len(chain_1) + 1:
            mol.AddBond(0, idx2, Chem.rdchem.BondType.SINGLE)
            idx2 = 0
        mol.AddBond(idx1, idx2, Chem.rdchem.BondType.SINGLE)
    mol = mol.GetMol()
    mol.UpdatePropertyCache()
    return mol
```

Рисунок 2.6 – Код функції що створює спіроцикли з двох послідовностей атомів.

create_spiro_mol (Рисунок 2.6) приймає два ланцюжки і створює об'єкт класу *Mol* із RDKit, по чергово додаючи до нього атоми і всі необхідні зв'язки. Для кожного ланцюжка атоми з'єднуються послідовно, також перший і останній з'єднуються зі спіроатомом.

Наведена програма (Додаток 1) еnumerує сполуки саме за принципом «фокусованості» – всі обмеження щодо структури та уникнення повторень застосовуються на етапі еnumerації, тому немає потреби фільтрувати отримані результати. Також алгоритм є досить гнучким, за допомогою вхідних параметрів або нескладних модифікацій можна керувати областю пошуку речовин в широких межах на власний розсуд.

2.2 Результати роботи програми.

Із допомогою нашої програми ми згенерували бібліотеку сполук з циклами не більше 5-ти атомів та 2-х гетероатомів. Ми отримали всього 924 спіроциклів, серед них 132 із розміром циклів ≤ 4 та 9 сполук із лише трьохчленими циклами (Таблиця 2.1).

Таблиця 2.1 – Кількісна характеристика створеної бібліотеки

Розмір найбільшого циклу	Кількість сполук
≤ 5	924
≤ 4	132
3	9

Використовуючи RDKit [38] ми розрахували молярну масу і коефіцієнт розподілу ($\log P$) всіх молекул із нашої бібліотеки та занесли їх у таблицю (Додаток 2). Також ми отримали 2д зображення згаданих 132 сполук із 3-4 -членими циклами (Додаток 3). На рисунку 2.7 присутні всі отримані молекули з трьохчленими циклами.

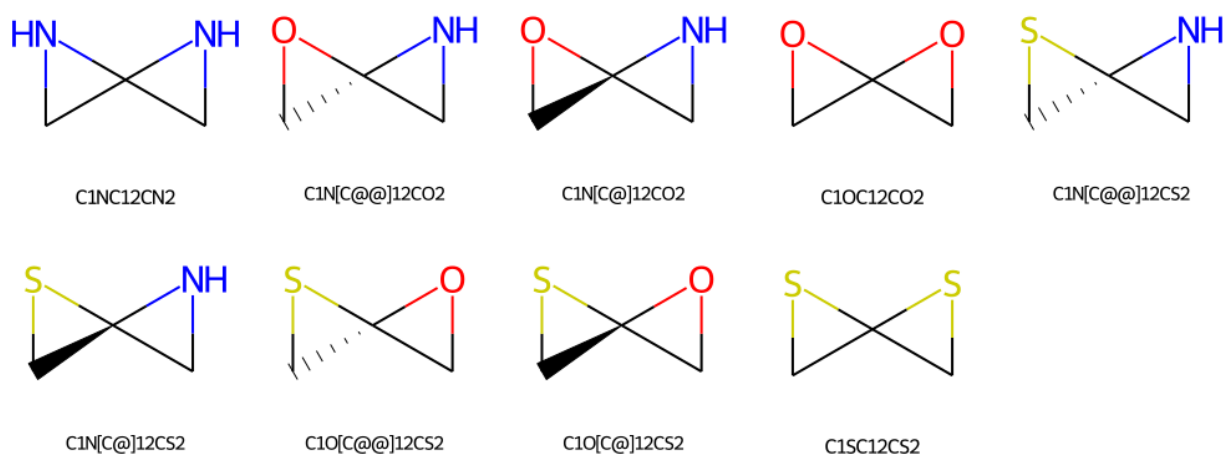


Рисунок 2.7 – Спіроцикли з 3 атомами

2.3 Пошук нових неописаних структур

Головна мета енумерації хімічного простору – знайти сполуки які раніше не були помічені або про які хіміки не здогадувались. В такий спосіб можна згенерувати всі можливі структури в заданій області та знайти серед них якісь нові неописані структури.

Із нашої бібліотеки ми виділили групу із 24-х структур що містять один атом нітрогену в одному циклі і один атом сульфуру в іншому. Користуючись нашою програмою ми окремо згенерували ці сполуки без урахування стереохімії й отримали їх зображення та SMILES (Рисунок 2.8).

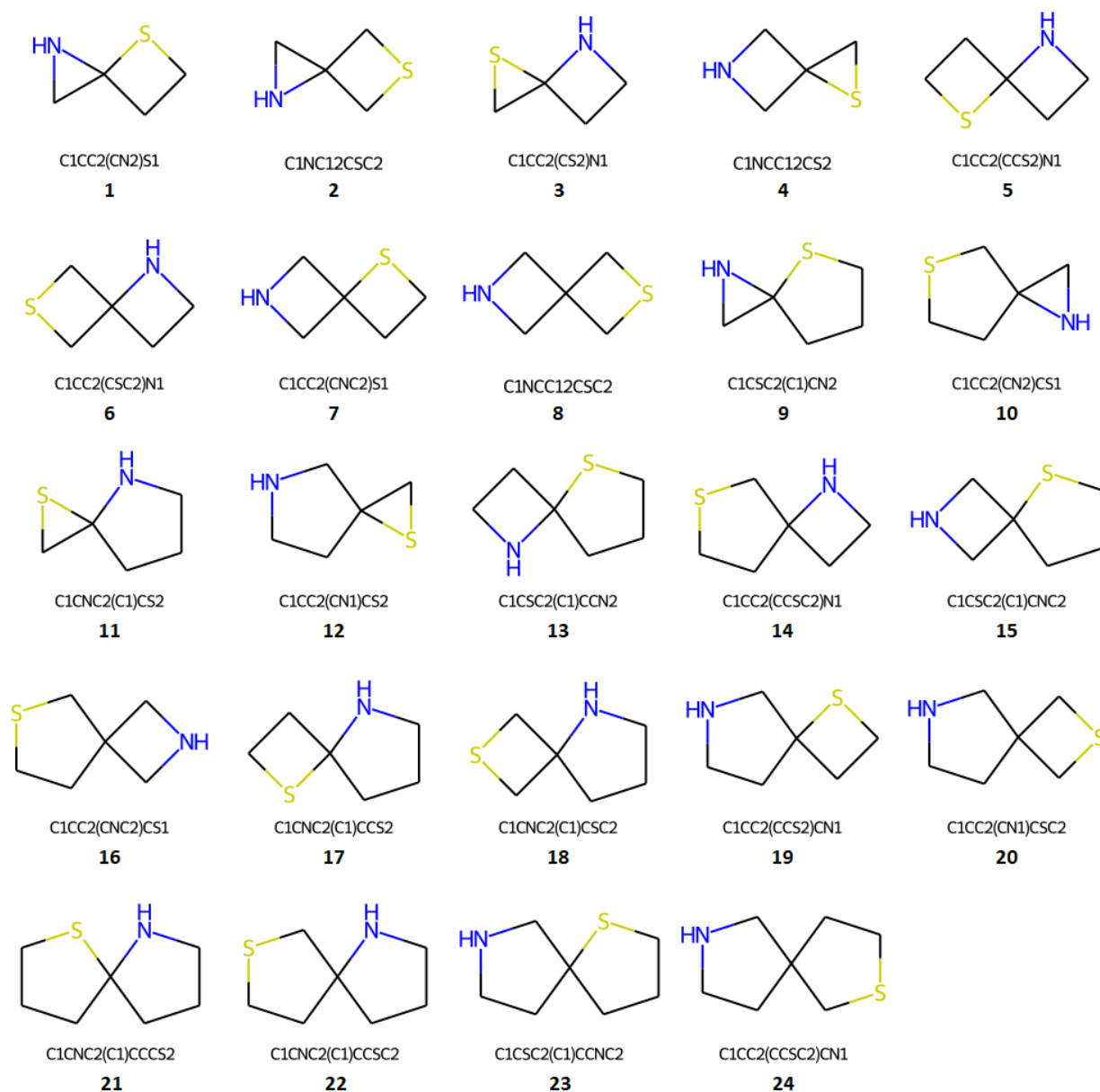


Рисунок 2.8 – Згенеровані спіроцикли з одним атомом азоту та сірки

За допомогою Reaxys ми провели пошук за підструктурою по всій цій групі та підраховали кількість співпадінь з описаними речовинами та кількість статей по ним. Результати наведені на діаграмі (Рисунок 2.9) а також в таблиці у додатку 4.

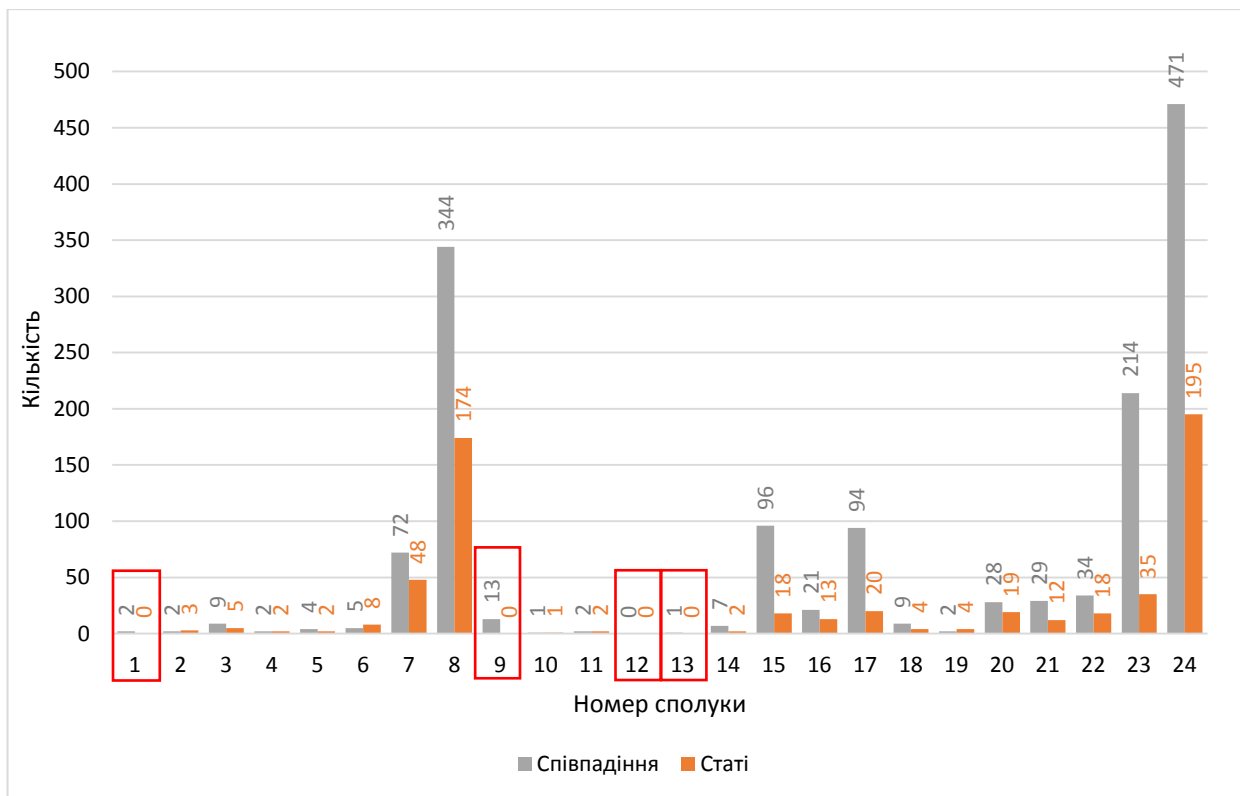


Рисунок 2.9 – Результати пошуку по структурам. Червоним обведено сполуки, не описані в статтях

Серед нашої групи знайшлося 1 структура зовсім не описана в статтях (Рисунок 2.10.а) та 3 структури які теж не описані хоча присутні у віртуальних базах (Рисунок 2.10.б). Всі вони можуть стати у нагоді в якості скаффолдів для пошуку нових лікарських засобів.

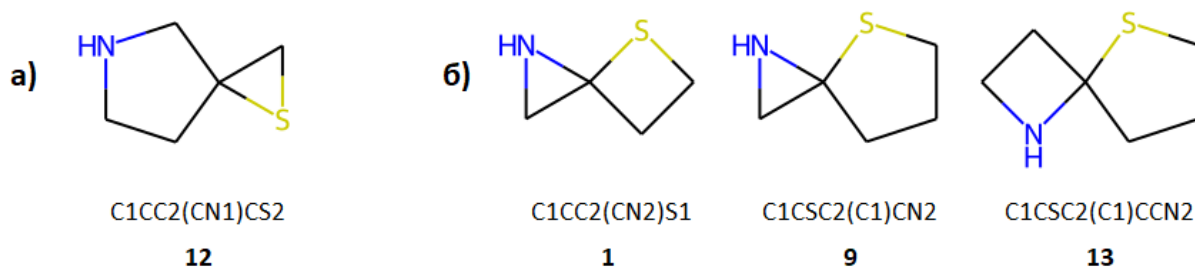


Рисунок 2.10 – Нові структури, знайдені в результаті цієї роботи: а) зовсім не описані; б) присутні у віртуальних базах

ВИСНОВКИ

В ході виконання даної роботи був розроблений алгоритм та написана відповідна програма на Python, яка дозволяє вичерпно та фокусовано еnumerувати спіроциклічні молекули із заданими обмеженнями. Із її допомогою досліджено хімічний простір, що обмежений умовами:

- Один цикл містить до 5-ти атомів усього та до 2-х атомів N, O і S
- Два гетероатоми не можуть стояти поряд
- Максимум 3 гетероатоми, сусідні до спіроатому карбону

В результаті було показано, що такий простір містить рівно 924 структур, серед яких є 132 сполук з найбільшим циклом в 4 атоми і 9 – із лише трьохчленими циклами. Для всіх сполук згенеровано SMILES рядки а також пораховано молярну масу і коефіцієнт розподілення(logP).

Серед вказаних 132-х структур (до 4 атомів в циклі) були виокремлені ті, які містять один атом нітрогену та один атом сульфуру в різних циклах. Таким чином отримано рівно 24 сполуки по яким було проведено пошук літератури за підструктурою. В результаті виявлено 4 не описані потенційні скаффолди, серед яких 3 існують лише в віртуальних бібліотеках, а 1 цілком новий.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- [1] A. Mann, "Conformational Restriction and/or Steric Hindrance in Medicinal Chemistry," *The Practice of Medicinal Chemistry*, pp. 363–379, 2008, doi: 10.1016/B978-0-12-374194-3.00017-2.
- [2] M. Watanabe, Y. Kazuta, H. Hayashi, S. Yamada, A. Matsuda, and S. Shuto, "Stereochemical diversity-oriented conformational restriction strategy. Development of potent histamine H3 and/or H4 receptor antagonists with an imidazolylcyclopropane structure," *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 49, no. 18, pp. 5587–5596, Sep. 2006, doi: 10.1021/JM0603318/SUPPL_FILE/JM0603318SI20060612_054806.PDF.
- [3] S. ichi Sasaki, Y. Kudo, S. Ochiai, and H. Abe, "Automated chemical structure analysis of organic compounds: An attempt to structure determination by the use of NMR," *Microchimica Acta 1971 59:5*, vol. 59, no. 5, pp. 726–742, Sep. 1971, doi: 10.1007/BF01217096.
- [4] R. E. Carhart, D. H. Smith, H. Brown, and C. Djerassi, "Applications of Artificial Intelligence for Chemical Inference. XVII. An Approach to Computer-Assisted Elucidation of Molecular Structure," *J Am Chem Soc*, vol. 97, no. 20, pp. 5755–5762, Oct. 1975, doi: 10.1021/JA00853A021/ASSET/JA00853A021.FP.PNG_V03.
- [5] B. G. Buchanan and E. A. Feigenbaum, "Dendral and meta-dendral: Their applications dimension," *Artificial Intelligence*, vol. 11, no. 1–2, pp. 5–24, Aug. 1978, doi: 10.1016/0004-3702(78)90010-3.
- [6] C. A. Shelley and M. E. Munk, "Case, a computer model of the structure elucidation process," *Analytica Chimica Acta*, vol. 133, no. 4, pp. 507–516, Nov. 1981, doi: 10.1016/S0003-2670(01)95416-9.
- [7] M. Y. Kornilov, G. G. Dyadyusha, V. I. Zamkovoï, M. L. Dekhtyar', and A. D. Kachkovskii, "Specific search for heterocycles for cyanine dyes by means of a computer," *Chemistry of Heterocyclic Compounds 1984 20:2*, vol. 20, no. 2, pp. 177–182, Feb. 1984, doi: 10.1007/BF00506288.
- [8] C. M. C. G. Regine S. Bohacek, "The art and practice of structure-based drug design: A molecular modeling perspective," *Medicinal Research Reviews*, vol. 16, pp. 3–50, 1996, doi: 10.1002/(SICI)1098-1128(199601)16:1<3::AID-MED1>3.0.CO;2-6.
- [9] P. Ertl, "Cheminformatics Analysis of Organic Substituents: Identification of the Most Common Substituents, Calculation of Substituent Properties, and Automatic Identification of Drug-like Bioisosteric Groups," *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, vol. 43, no. 2, pp. 374–380, Mar. 2002, doi: 10.1021/CI0255782.
- [10] T. Fink and J. L. Raymond, "Virtual exploration of the chemical universe up to 11 atoms of C, N, O, F: Assembly of 26.4 million structures (110.9 million stereoisomers) and analysis for new ring systems, stereochemistry, physicochemical properties, compound classes, and drug discovery," *Journal of Chemical Information and Modeling*, vol. 47, no. 2, pp. 342–353, 2007, doi: 10.1021/CI600423U/SUPPL_FILE/CI600423U-FILE001.PDF.
- [11] O. O. Grygorenko, D. S. Radchenko, D. M. Volochnyuk, A. A. Tolmachev, and I. v. Komarov, "Bicyclic conformationally restricted diamines," *Chemical Reviews*, vol. 111, no. 9, pp. 5506–5568, Sep. 2011, doi: 10.1021/CR100352K/ASSET/CR100352K.FP.PNG_V03.
- [12] A. T. Balaban, "Applications of Graph Theory in Chemistry," *J. Chem. InJ Comput. Sci*, vol. 25, pp. 334–343, 1985.

- [13] F. Lovering, J. Bikker, and C. Humblet, "Escape from flatland: Increasing saturation as an approach to improving clinical success," *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 52, no. 21, pp. 6752–6756, Nov. 2009, doi: 10.1021/JM901241E/ASSET/IMAGES/MEDIUM/JM-2009-01241E_0007.GIF.
- [14] K. Kingwell, "Exploring the third dimension," *Nature Reviews Drug Discovery* 2009 8:12, vol. 8, no. 12, pp. 931–931, Dec. 2009, doi: 10.1038/nrd3058.
- [15] A. Nicholls *et al.*, "Molecular Shape and Medicinal Chemistry: A Perspective," *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 53, no. 10, pp. 3862–3886, May 2010, doi: 10.1021/JM900818S/SUPPL_FILE/JM900818S_SI_001.PDF.
- [16] C. M. Dobson, "Chemical space and biology," *Nature*, vol. 432, no. 7019, pp. 824–828, Dec. 2004, doi: 10.1038/NATURE03192.
- [17] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, and P. J. Feeney, "Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 46, no. 1–3, pp. 3–26, Mar. 2001, doi: 10.1016/S0169-409X(00)00129-0.
- [18] M. Feher and J. M. Schmidt, "Property Distributions: Differences between Drugs, Natural Products, and Molecules from Combinatorial Chemistry," *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, vol. 43, no. 1, pp. 218–227, Jan. 2002, doi: 10.1021/CI0200467.
- [19] L. C. Blum and J. L. Reymond, "970 Million druglike small molecules for virtual screening in the chemical universe database GDB-13," *J Am Chem Soc*, vol. 131, no. 25, pp. 8732–8733, Jul. 2009, doi: 10.1021/JA902302H/SUPPL_FILE/JA902302H_SI_001.PDF.
- [20] L. Ruddigkeit, R. van Deursen, L. C. Blum, and J. L. Reymond, "Enumeration of 166 billion organic small molecules in the chemical universe database GDB-17," *Journal of Chemical Information and Modeling*, vol. 52, no. 11, pp. 2864–2875, Nov. 2012, doi: 10.1021/CI300415D/ASSET/IMAGES/CI-2012-00415D_M004.GIF.
- [21] F. F. TAYLOR and W. W. FALOOD, "The role of potassium in the natriuretic response to a steroidal lactone (SC-9420)," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 19, pp. 1683–1687, Dec. 1959, doi: 10.1210/JCEM-19-12-1683.
- [22] E. M. Carreira and T. C. Fessard, "Four-membered ring-containing spirocycles: Synthetic strategies and opportunities," *Chemical Reviews*, vol. 114, no. 16, pp. 8257–8322, Aug. 2014, doi: 10.1021/CR500127B.
- [23] Y. J. Zheng and C. M. Tice, "The utilization of spirocyclic scaffolds in novel drug discovery," <http://dx.doi.org/10.1080/17460441.2016.1195367>, vol. 11, no. 9, pp. 831–834, Sep. 2016, doi: 10.1080/17460441.2016.1195367.
- [24] M. Moossavi, B. Bagheri, and R. K. Scher, "Systemic antifungal therapy," *Dermatol Clin*, vol. 19, no. 1, pp. 35–52, 2001, doi: 10.1016/S0733-8635(05)70228-X.
- [25] M. M. C. Lo, C. S. Neumann, S. Nagayama, E. O. Perlstein, and S. L. Schreiber, "A library of spirooxindoles based on a stereoselective three-component coupling reaction," *J Am Chem Soc*, vol. 126, no. 49, pp. 16077–16086, Dec. 2004, doi: 10.1021/JA045089D/SUPPL_FILE/JA045089DSI20040924_115622.PDF.
- [26] Proudfoot JR, "High-throughput screening and drug discovery.," in *The Practice of Medicinal Chemistry*, Camille Georges Wermuth, Ed. Amstardam: Academic press/Elsevier, 2008, pp. 144–158.
- [27] R. C. Finch, D. Greenwood, S. R. Norrby, R. J. Whitley, and J. R. Lentino, "Antibiotic and Chemotherapy: Anti-infective Agents and Their Use in Therapy," *Clinical Infectious Diseases*, pp. 349–373, 2003.
- [28] A. Bryskier, "Antimicrobial agents," in *Antimicrobial agents: antibacterials and antifungals.*, A. Bryskier, Ed. Washington D.C.: ASM Press, 2005, p. 759.

- [29] J. Weber and P. L. McCormack, "Asenapine," *CNS Drugs*, vol. 23, no. 9, pp. 781–792, 2009, doi: 10.2165/11200860-000000000-00000.
- [30] W. J. Malaisse, "Mitiglinide: a rapid- and short-acting non-sulfonylurea insulinotropic agent for the treatment of type 2 diabetic patients," *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, vol. 9, no. 15, pp. 2691–2698, 2008, doi: 10.1517/14656566.9.15.2691.
- [31] Simon J. Teague, Andrew M. Davis, Paul D. Leeson, and Tudor Oprea, "The Design of Leadlike Combinatorial Libraries," *Angewandte Chemie*, vol. 38, no. 27, pp. 3743–3748, Dec. 1999, doi: 10.1002/(SICI)1521-3773(19991216)38:24<3743::AID-ANIE3743>3.0.CO;2-U.
- [32] V. S. Yarmolchuk *et al.*, "An entry into hexahydro-2H-thieno[2,3-c]pyrrole 1,1-dioxide derivatives," *Journal of Organic Chemistry*, vol. 76, no. 17, pp. 7010–7016, Sep. 2011, doi: 10.1021/JO200878T/SUPPL_FILE/JO200878T_SI_005.CIF.
- [33] T. Talele, S. Khedkar, and A. Rigby, "Successful Applications of Computer Aided Drug Discovery: Moving Drugs from Concept to the Clinic," *Current Topics in Medicinal Chemistry*, vol. 10, no. 1, pp. 127–141, 2010, doi: 10.2174/156802610790232251.
- [34] F. Sanchez-Sancho, N. Campillo, and J. Paez, "Chagas Disease: Progress and New Perspectives," *Current Medicinal Chemistry*, vol. 17, no. 5, pp. 423–452, 2010, doi: 10.2174/092986710790226101.
- [35] B. Moon Kim *et al.*, "Thiophene derivatives as extremely high affinity P3' ligands for the hydroxyethylpiperazine class of HIV-1 protease inhibitors," *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 5, no. 2, pp. 185–190, 1995.
- [36] Massey Steven M., Monn James A., and Valli Matthew J., "Excitatory amino acid derivatives," WO 97/18199, 1997
- [37] J. Joshi, "Python, a reliable programming language for chemoinformatics and bioinformatics," *Chemoinformatics and Bioinformatics in the Pharmaceutical Sciences*, pp. 279–304, Jan. 2021, doi: 10.1016/B978-0-12-821748-1.00013-0.
- [38] Landrum G., "RDKit," 2020. <https://www.rdkit.org/>. (accessed May 11, 2022).
- [39] D. Weininger, "SMILES, a Chemical Language and Information System: 1: Introduction to Methodology and Encoding Rules," *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, vol. 28, no. 1, pp. 31–36, Feb. 1988, doi: 10.1021/CI00057A005/ASSET/CI00057A005.FP.PNG_V03.
- [40] S. Baykoucheva, "Finding and Managing Scientific Information," in *Chapter 5: Managing Scientific Information and Research Data*, CP Chandos Publishing, 2015, pp. 35–36.

ДОДАТКИ

Додаток 1. Повний код програми для енумерації спіроциклів

```

from rdkit import Chem
from rdkit.Chem.EnumerateStereoisomers import EnumerateStereoisomers

def create_spiro_mol(chain_1, chain_2):
    mol = Chem.RWMol()
    atom_indices = [mol.AddAtom(Chem.Atom(atom)) for atom in (6,) + chain_1 + chain_2]
    for i, idx1 in enumerate(atom_indices):
        idx2 = atom_indices[i - 1]
        if i == len(chain_1) + 1:
            mol.AddBond(0, idx2, Chem.rdchem.BondType.SINGLE)
            idx2 = 0
        mol.AddBond(idx1, idx2, Chem.rdchem.BondType.SINGLE)
    mol = mol.GetMol()
    mol.UpdatePropertyCache()
    return mol

def generate_atom_sequences(max_len: int, max_hetero: int, heteroatoms=(7, 8, 16)) -> list:
    sequences = set()

    def recursively_enumerate(sequence=tuple(), hetero_count=0):
        if len(sequence) > 1 and hetero_count > 0 and sequence[::-1] not in sequences:
            sequences.add(sequence)
        if len(sequence) < max_len:
            recursively_enumerate(sequence + (6,), hetero_count)
            if hetero_count < max_hetero and (not sequence or sequence[-1] == 6):
                for het in heteroatoms:
                    recursively_enumerate(sequence + (het,), hetero_count + 1)

    recursively_enumerate()
    sequences = sorted(sequences)
    sequences.sort(key=len)
    return sequences

def generate_spiro_cycles(chains_1: list, chains_2: list = None) -> list:
    chains_2 = chains_1 if chains_2 is None else chains_2
    spiro_cycles_smiles = []
    for idx_a, chain_a in enumerate(chains_1):
        for idx_b, chain_b in enumerate(chains_2):
            terminal_atoms = (chain_a[0], chain_a[-1], chain_b[0], chain_b[-1])
            if (chains_1 is chains_2 and idx_a < idx_b) or 6 not in terminal_atoms:
                continue
            mol = create_spiro_mol(chain_a, chain_b)
            Chem.FindMolChiralCenters(mol, includeUnassigned=True)
            for isomer in EnumerateStereoisomers(mol):
                smiles = Chem.MolToSmiles(isomer)
                spiro_cycles_smiles.append(smiles)
    return spiro_cycles_smiles

if __name__ == '__main__':
    chains = generate_atom_sequences(4, 2)
    smiles_list = generate_spiro_cycles(chains)

```

Додаток 2. Таблиця властивостей спіроциклів до 5 атомів в циклі.

id	SMILES	cycles size	logP	Mr
1	C1NC12CN2	3/3	-1,1109	70,0531
2	C1N[C@@]12CO2	3/3	-0,6839	71,0371
3	C1N[C@]12CO2	3/3	-0,6839	71,0371
4	C1OC12CO2	3/3	-0,2569	72,0211
5	C1N[C@@]12CS2	3/3	0,0327	87,0143
6	C1N[C@]12CS2	3/3	0,0327	87,0143
7	C1O[C@@]12CS2	3/3	0,4597	87,9983
8	C1O[C@]12CS2	3/3	0,4597	87,9983
9	C1SC12CS2	3/3	1,1763	103,9754
10	C1C[C@]2(CN2)N1	4/3	-0,7208	84,0687
11	C1C[C@@]2(CN2)N1	4/3	-0,7208	84,0687
12	C1C[C@]2(CO2)N1	4/3	-0,2938	85,0528
13	C1C[C@@]2(CO2)N1	4/3	-0,2938	85,0528
14	C1C[C@]2(CS2)N1	4/3	0,4228	101,0299
15	C1C[C@@]2(CS2)N1	4/3	0,4228	101,0299
16	C1C[C@]2(CN2)O1	4/3	-0,2938	85,0528
17	C1C[C@@]2(CN2)O1	4/3	-0,2938	85,0528
18	C1C[C@]2(CO2)O1	4/3	0,1332	86,0368
19	C1C[C@@]2(CO2)O1	4/3	0,1332	86,0368
20	C1C[C@]2(CS2)O1	4/3	0,8498	102,0139
21	C1C[C@@]2(CS2)O1	4/3	0,8498	102,0139
22	C1C[C@]2(CN2)S1	4/3	0,4228	101,0299
23	C1C[C@@]2(CN2)S1	4/3	0,4228	101,0299
24	C1C[C@]2(CO2)S1	4/3	0,8498	102,0139
25	C1C[C@@]2(CO2)S1	4/3	0,8498	102,0139
26	C1C[C@]2(CS2)S1	4/3	1,5664	117,9911
27	C1C[C@@]2(CS2)S1	4/3	1,5664	117,9911
28	C1NCC12CN2	4/3	-1,0684	84,0687
29	C1NCC12CO2	4/3	-0,6414	85,0528
30	C1NCC12CS2	4/3	0,0752	101,0299
31	C1NC12COC2	4/3	-0,6414	85,0528
32	C1OCC12CO2	4/3	-0,2144	86,0368
33	C1OCC12CS2	4/3	0,5022	102,0139
34	C1NC12CSC2	4/3	0,0752	101,0299
35	C1OC12CSC2	4/3	0,5022	102,0139
36	C1SCC12CS2	4/3	1,2188	117,9911
37	C1NC2(CN2)N1	4/3	-1,6063	85,0640
38	C1NC2(CO2)N1	4/3	-1,1793	86,0480
39	C1NC2(CS2)N1	4/3	-0,4627	102,0252

40	C1N[C@]2(CN2)O1	4/3	-1,1793	86,0480
41	C1N[C@@]2(CN2)O1	4/3	-1,1793	86,0480
42	C1N[C@]2(CO2)O1	4/3	-0,7523	87,0320
43	C1N[C@@]2(CO2)O1	4/3	-0,7523	87,0320
44	C1N[C@]2(CS2)O1	4/3	-0,0357	103,0092
45	C1N[C@@]2(CS2)O1	4/3	-0,0357	103,0092
46	C1N[C@]2(CN2)S1	4/3	-0,4627	102,0252
47	C1N[C@@]2(CN2)S1	4/3	-0,4627	102,0252
48	C1N[C@]2(CO2)S1	4/3	-0,0357	103,0092
49	C1N[C@@]2(CO2)S1	4/3	-0,0357	103,0092
50	C1N[C@]2(CS2)S1	4/3	0,6809	118,9863
51	C1N[C@@]2(CS2)S1	4/3	0,6809	118,9863
52	C1OC2(CN2)O1	4/3	-0,7523	87,0320
53	C1OC2(CO2)O1	4/3	-0,3253	88,0160
54	C1OC2(CS2)O1	4/3	0,3913	103,9932
55	C1O[C@]2(CN2)S1	4/3	-0,0357	103,0092
56	C1O[C@@]2(CN2)S1	4/3	-0,0357	103,0092
57	C1O[C@]2(CO2)S1	4/3	0,3913	103,9932
58	C1O[C@@]2(CO2)S1	4/3	0,3913	103,9932
59	C1O[C@]2(CS2)S1	4/3	1,1079	119,9704
60	C1O[C@@]2(CS2)S1	4/3	1,1079	119,9704
61	C1SC2(CN2)S1	4/3	0,6809	118,9863
62	C1SC2(CO2)S1	4/3	1,1079	119,9704
63	C1SC2(CS2)S1	4/3	1,8245	135,9475
64	C1CC2(CCN2)N1	4/4	-0,3307	98,0844
65	C1C[C@]2(CCO2)N1	4/4	0,0963	99,0684
66	C1C[C@@]2(CCO2)N1	4/4	0,0963	99,0684
67	C1CC2(CCO2)O1	4/4	0,5233	100,0524
68	C1C[C@]2(CCS2)N1	4/4	0,8129	115,0456
69	C1C[C@@]2(CCS2)N1	4/4	0,8129	115,0456
70	C1C[C@]2(CCS2)O1	4/4	1,2399	116,0296
71	C1C[C@@]2(CCS2)O1	4/4	1,2399	116,0296
72	C1CC2(CCS2)S1	4/4	1,9565	132,0067
73	C1CC2(CNC2)N1	4/4	-0,6783	98,0844
74	C1CC2(CNC2)O1	4/4	-0,2513	99,0684
75	C1CC2(CNC2)S1	4/4	0,4653	115,0456
76	C1NCC12CNC2	4/4	-0,8208	98,0844
77	C1CC2(COC2)N1	4/4	-0,2513	99,0684
78	C1CC2(COC2)O1	4/4	0,1757	100,0524
79	C1CC2(COC2)S1	4/4	0,8923	116,0296
80	C1NCC12COC2	4/4	-0,3938	99,0684
81	C1OCC12COC2	4/4	0,0332	100,0524
82	C1CC2(CSC2)N1	4/4	0,4653	115,0456

83	C1CC2(CSC2)O1	4/4	0,8923	116,0296
84	C1CC2(CSC2)S1	4/4	1,6089	132,0067
85	C1NCC12CSC2	4/4	0,3228	115,0456
86	C1OCC12CSC2	4/4	0,7498	116,0296
87	C1SCC12CSC2	4/4	1,4664	132,0067
88	C1CC2(N1)NCN2	4/4	-1,2162	99,0796
89	C1NC2(CCO2)N1	4/4	-0,7892	100,0637
90	C1NC2(CCS2)N1	4/4	-0,0726	116,0408
91	C1NC2(CNC2)N1	4/4	-1,5638	99,0796
92	C1NC2(COC2)N1	4/4	-1,1368	100,0637
93	C1NC2(CSC2)N1	4/4	-0,4202	116,0408
94	C1C[C@@]2(N1)NCO2	4/4	-0,7892	100,0637
95	C1C[C@]2(N1)NCO2	4/4	-0,7892	100,0637
96	C1C[C@]2(NCO2)O1	4/4	-0,3622	101,0477
97	C1C[C@@]2(NCO2)O1	4/4	-0,3622	101,0477
98	C1N[C@]2(CCS2)O1	4/4	0,3544	117,0248
99	C1N[C@@]2(CCS2)O1	4/4	0,3544	117,0248
100	C1NC2(CNC2)O1	4/4	-1,1368	100,0637
101	C1NC2(COC2)O1	4/4	-0,7098	101,0477
102	C1NC2(CSC2)O1	4/4	0,0068	117,0248
103	C1C[C@@]2(N1)NCS2	4/4	-0,0726	116,0408
104	C1C[C@]2(N1)NCS2	4/4	-0,0726	116,0408
105	C1C[C@]2(NCS2)O1	4/4	0,3544	117,0248
106	C1C[C@@]2(NCS2)O1	4/4	0,3544	117,0248
107	C1C[C@]2(NCS2)S1	4/4	1,0710	133,0020
108	C1C[C@@]2(NCS2)S1	4/4	1,0710	133,0020
109	C1NC2(CNC2)S1	4/4	-0,4202	116,0408
110	C1NC2(COC2)S1	4/4	0,0068	117,0248
111	C1NC2(CSC2)S1	4/4	0,7234	133,0020
112	C1CC2(N1)OCO2	4/4	-0,3622	101,0477
113	C1CC2(O1)OCO2	4/4	0,0648	102,0317
114	C1OC2(CCS2)O1	4/4	0,7814	118,0089
115	C1OC2(CNC2)O1	4/4	-0,7098	101,0477
116	C1OC2(COC2)O1	4/4	-0,2828	102,0317
117	C1OC2(CSC2)O1	4/4	0,4338	118,0089
118	C1C[C@@]2(N1)OCS2	4/4	0,3544	117,0248
119	C1C[C@]2(N1)OCS2	4/4	0,3544	117,0248
120	C1C[C@@]2(O1)OCS2	4/4	0,7814	118,0089
121	C1C[C@]2(O1)OCS2	4/4	0,7814	118,0089
122	C1C[C@]2(OCS2)S1	4/4	1,4980	133,9860
123	C1C[C@@]2(OCS2)S1	4/4	1,4980	133,9860
124	C1OC2(CNC2)S1	4/4	0,0068	117,0248
125	C1OC2(COC2)S1	4/4	0,4338	118,0089

126	C1OC2(CSC2)S1	4/4	1,1504	133,9860
127	C1CC2(N1)SCS2	4/4	1,0710	133,0020
128	C1CC2(O1)SCS2	4/4	1,4980	133,9860
129	C1CC2(S1)SCS2	4/4	2,2146	149,9632
130	C1SC2(CNC2)S1	4/4	0,7234	133,0020
131	C1SC2(COC2)S1	4/4	1,1504	133,9860
132	C1SC2(CSC2)S1	4/4	1,8670	149,9632
133	C1CN[C@]2(C1)CN2	5/3	-0,3307	98,0844
134	C1CN[C@@]2(C1)CN2	5/3	-0,3307	98,0844
135	C1CN[C@]2(C1)CO2	5/3	0,0963	99,0684
136	C1CN[C@@]2(C1)CO2	5/3	0,0963	99,0684
137	C1CN[C@]2(C1)CS2	5/3	0,8129	115,0456
138	C1CN[C@@]2(C1)CS2	5/3	0,8129	115,0456
139	C1CO[C@]2(C1)CN2	5/3	0,0963	99,0684
140	C1CO[C@@]2(C1)CN2	5/3	0,0963	99,0684
141	C1CO[C@]2(C1)CO2	5/3	0,5233	100,0524
142	C1CO[C@@]2(C1)CO2	5/3	0,5233	100,0524
143	C1CO[C@]2(C1)CS2	5/3	1,2399	116,0296
144	C1CO[C@@]2(C1)CS2	5/3	1,2399	116,0296
145	C1CS[C@]2(C1)CN2	5/3	0,8129	115,0456
146	C1CS[C@@]2(C1)CN2	5/3	0,8129	115,0456
147	C1CS[C@]2(C1)CO2	5/3	1,2399	116,0296
148	C1CS[C@@]2(C1)CO2	5/3	1,2399	116,0296
149	C1CS[C@]2(C1)CS2	5/3	1,9565	132,0067
150	C1CS[C@@]2(C1)CS2	5/3	1,9565	132,0067
151	C1C[C@@]2(CN1)CN2	5/3	-0,6783	98,0844
152	C1C[C@]2(CN1)CN2	5/3	-0,6783	98,0844
153	C1C[C@@]2(CN1)CO2	5/3	-0,2513	99,0684
154	C1C[C@]2(CN1)CO2	5/3	-0,2513	99,0684
155	C1C[C@@]2(CN1)CS2	5/3	0,4653	115,0456
156	C1C[C@]2(CN1)CS2	5/3	0,4653	115,0456
157	C1C[C@]2(CN2)CO1	5/3	-0,2513	99,0684
158	C1C[C@@]2(CN2)CO1	5/3	-0,2513	99,0684
159	C1C[C@@]2(CO1)CO2	5/3	0,1757	100,0524
160	C1C[C@]2(CO1)CO2	5/3	0,1757	100,0524
161	C1C[C@@]2(CO1)CS2	5/3	0,8923	116,0296
162	C1C[C@]2(CO1)CS2	5/3	0,8923	116,0296
163	C1C[C@]2(CN2)CS1	5/3	0,4653	115,0456
164	C1C[C@@]2(CN2)CS1	5/3	0,4653	115,0456
165	C1C[C@]2(CO2)CS1	5/3	0,8923	116,0296
166	C1C[C@@]2(CO2)CS1	5/3	0,8923	116,0296
167	C1C[C@@]2(CS1)CS2	5/3	1,6089	132,0067
168	C1C[C@]2(CS1)CS2	5/3	1,6089	132,0067

169	C1NC[C@]2(CN2)N1	5/3	-1,5638	99,0796
170	C1NC[C@@]2(CN2)N1	5/3	-1,5638	99,0796
171	C1NC[C@]2(CO2)N1	5/3	-1,1368	100,0637
172	C1NC[C@@]2(CO2)N1	5/3	-1,1368	100,0637
173	C1NC[C@]2(CS2)N1	5/3	-0,4202	116,0408
174	C1NC[C@@]2(CS2)N1	5/3	-0,4202	116,0408
175	C1NC[C@]2(CN2)O1	5/3	-1,1368	100,0637
176	C1NC[C@@]2(CN2)O1	5/3	-1,1368	100,0637
177	C1NC[C@]2(CO2)O1	5/3	-0,7098	101,0477
178	C1NC[C@@]2(CO2)O1	5/3	-0,7098	101,0477
179	C1NC[C@]2(CS2)O1	5/3	0,0068	117,0248
180	C1NC[C@@]2(CS2)O1	5/3	0,0068	117,0248
181	C1NC[C@]2(CN2)S1	5/3	-0,4202	116,0408
182	C1NC[C@@]2(CN2)S1	5/3	-0,4202	116,0408
183	C1NC[C@]2(CO2)S1	5/3	0,0068	117,0248
184	C1NC[C@@]2(CO2)S1	5/3	0,0068	117,0248
185	C1NC[C@]2(CS2)S1	5/3	0,7234	133,0020
186	C1NC[C@@]2(CS2)S1	5/3	0,7234	133,0020
187	C1N[C@@]2(CN2)CO1	5/3	-1,1368	100,0637
188	C1N[C@]2(CN2)CO1	5/3	-1,1368	100,0637
189	C1N[C@]2(CO1)CO2	5/3	-0,7098	101,0477
190	C1N[C@@]2(CO1)CO2	5/3	-0,7098	101,0477
191	C1N[C@]2(CO1)CS2	5/3	0,0068	117,0248
192	C1N[C@@]2(CO1)CS2	5/3	0,0068	117,0248
193	C1OC[C@]2(CN2)O1	5/3	-0,7098	101,0477
194	C1OC[C@@]2(CN2)O1	5/3	-0,7098	101,0477
195	C1OC[C@]2(CO2)O1	5/3	-0,2828	102,0317
196	C1OC[C@@]2(CO2)O1	5/3	-0,2828	102,0317
197	C1OC[C@]2(CS2)O1	5/3	0,4338	118,0089
198	C1OC[C@@]2(CS2)O1	5/3	0,4338	118,0089
199	C1OC[C@]2(CN2)S1	5/3	0,0068	117,0248
200	C1OC[C@@]2(CN2)S1	5/3	0,0068	117,0248
201	C1OC[C@]2(CO2)S1	5/3	0,4338	118,0089
202	C1OC[C@@]2(CO2)S1	5/3	0,4338	118,0089
203	C1OC[C@]2(CS2)S1	5/3	1,1504	133,9860
204	C1OC[C@@]2(CS2)S1	5/3	1,1504	133,9860
205	C1N[C@@]2(CN2)CS1	5/3	-0,4202	116,0408
206	C1N[C@]2(CN2)CS1	5/3	-0,4202	116,0408
207	C1N[C@@]2(CO2)CS1	5/3	0,0068	117,0248
208	C1N[C@]2(CO2)CS1	5/3	0,0068	117,0248
209	C1N[C@]2(CS1)CS2	5/3	0,7234	133,0020
210	C1N[C@@]2(CS1)CS2	5/3	0,7234	133,0020
211	C1O[C@@]2(CN2)CS1	5/3	0,0068	117,0248

212	C1O[C@]2(CN2)CS1	5/3	0,0068	117,0248
213	C1O[C@@]2(CO2)CS1	5/3	0,4338	118,0089
214	C1O[C@]2(CO2)CS1	5/3	0,4338	118,0089
215	C1O[C@]2(CS1)CS2	5/3	1,1504	133,9860
216	C1O[C@@]2(CS1)CS2	5/3	1,1504	133,9860
217	C1SC[C@]2(CN2)S1	5/3	0,7234	133,0020
218	C1SC[C@@]2(CN2)S1	5/3	0,7234	133,0020
219	C1SC[C@]2(CO2)S1	5/3	1,1504	133,9860
220	C1SC[C@@]2(CO2)S1	5/3	1,1504	133,9860
221	C1SC[C@]2(CS2)S1	5/3	1,8670	149,9632
222	C1SC[C@@]2(CS2)S1	5/3	1,8670	149,9632
223	C1CNC2(CN2)N1	5/3	-1,5638	99,0796
224	C1CNC2(CO2)N1	5/3	-1,1368	100,0637
225	C1CNC2(CS2)N1	5/3	-0,4202	116,0408
226	C1CO[C@@]2(CN2)N1	5/3	-1,1368	100,0637
227	C1CO[C@]2(CN2)N1	5/3	-1,1368	100,0637
228	C1CO[C@@]2(CO2)N1	5/3	-0,7098	101,0477
229	C1CO[C@]2(CO2)N1	5/3	-0,7098	101,0477
230	C1CO[C@@]2(CS2)N1	5/3	0,0068	117,0248
231	C1CO[C@]2(CS2)N1	5/3	0,0068	117,0248
232	C1CS[C@@]2(CN2)N1	5/3	-0,4202	116,0408
233	C1CS[C@]2(CN2)N1	5/3	-0,4202	116,0408
234	C1CS[C@@]2(CO2)N1	5/3	0,0068	117,0248
235	C1CS[C@]2(CO2)N1	5/3	0,0068	117,0248
236	C1CS[C@@]2(CS2)N1	5/3	0,7234	133,0020
237	C1CS[C@]2(CS2)N1	5/3	0,7234	133,0020
238	C1COC2(CN2)O1	5/3	-0,7098	101,0477
239	C1COC2(CO2)O1	5/3	-0,2828	102,0317
240	C1COC2(CS2)O1	5/3	0,4338	118,0089
241	C1CS[C@@]2(CN2)O1	5/3	0,0068	117,0248
242	C1CS[C@]2(CN2)O1	5/3	0,0068	117,0248
243	C1CS[C@@]2(CO2)O1	5/3	0,4338	118,0089
244	C1CS[C@]2(CO2)O1	5/3	0,4338	118,0089
245	C1CS[C@@]2(CS2)O1	5/3	1,1504	133,9860
246	C1CS[C@]2(CS2)O1	5/3	1,1504	133,9860
247	C1CSC2(CN2)S1	5/3	0,7234	133,0020
248	C1CSC2(CO2)S1	5/3	1,1504	133,9860
249	C1CSC2(CS2)S1	5/3	1,8670	149,9632
250	C1CN[C@]2(C1)CCN2	5/4	0,0594	112,1000
251	C1CN[C@@]2(C1)CCN2	5/4	0,0594	112,1000
252	C1CN[C@]2(C1)CCO2	5/4	0,4864	113,0841
253	C1CN[C@@]2(C1)CCO2	5/4	0,4864	113,0841
254	C1CN[C@]2(C1)CCS2	5/4	1,2030	129,0612

255	C1CN[C@@]2(C1)CCS2	5/4	1,2030	129,0612
256	C1CNC2(C1)CNC2	5/4	-0,2882	112,1000
257	C1CNC2(C1)COC2	5/4	0,1388	113,0841
258	C1CNC2(C1)CSC2	5/4	0,8554	129,0612
259	C1CNC2(C1)NCN2	5/4	-0,8261	113,0953
260	C1CN[C@]2(C1)NCO2	5/4	-0,3991	114,0793
261	C1CN[C@@]2(C1)NCO2	5/4	-0,3991	114,0793
262	C1CN[C@]2(C1)NCS2	5/4	0,3175	130,0565
263	C1CN[C@@]2(C1)NCS2	5/4	0,3175	130,0565
264	C1CNC2(C1)OCO2	5/4	0,0279	115,0633
265	C1CN[C@]2(C1)OCS2	5/4	0,7445	131,0405
266	C1CN[C@@]2(C1)OCS2	5/4	0,7445	131,0405
267	C1CNC2(C1)SCS2	5/4	1,4611	147,0176
268	C1CO[C@]2(C1)CCN2	5/4	0,4864	113,0841
269	C1CO[C@@]2(C1)CCN2	5/4	0,4864	113,0841
270	C1CO[C@]2(C1)CCO2	5/4	0,9134	114,0681
271	C1CO[C@@]2(C1)CCO2	5/4	0,9134	114,0681
272	C1CO[C@]2(C1)CCS2	5/4	1,6300	130,0452
273	C1CO[C@@]2(C1)CCS2	5/4	1,6300	130,0452
274	C1COC2(C1)CNC2	5/4	0,1388	113,0841
275	C1COC2(C1)COC2	5/4	0,5658	114,0681
276	C1COC2(C1)CSC2	5/4	1,2824	130,0452
277	C1COC2(C1)NCN2	5/4	-0,3991	114,0793
278	C1CO[C@]2(C1)NCO2	5/4	0,0279	115,0633
279	C1CO[C@@]2(C1)NCO2	5/4	0,0279	115,0633
280	C1CO[C@]2(C1)NCS2	5/4	0,7445	131,0405
281	C1CO[C@@]2(C1)NCS2	5/4	0,7445	131,0405
282	C1COC2(C1)OCO2	5/4	0,4549	116,0473
283	C1CO[C@]2(C1)OCS2	5/4	1,1715	132,0245
284	C1CO[C@@]2(C1)OCS2	5/4	1,1715	132,0245
285	C1COC2(C1)SCS2	5/4	1,8881	148,0017
286	C1CS[C@]2(C1)CCN2	5/4	1,2030	129,0612
287	C1CS[C@@]2(C1)CCN2	5/4	1,2030	129,0612
288	C1CS[C@]2(C1)CCO2	5/4	1,6300	130,0452
289	C1CS[C@@]2(C1)CCO2	5/4	1,6300	130,0452
290	C1CS[C@]2(C1)CCS2	5/4	2,3466	146,0224
291	C1CS[C@@]2(C1)CCS2	5/4	2,3466	146,0224
292	C1CSC2(C1)CNC2	5/4	0,8554	129,0612
293	C1CSC2(C1)COC2	5/4	1,2824	130,0452
294	C1CSC2(C1)CSC2	5/4	1,9990	146,0224
295	C1CSC2(C1)NCN2	5/4	0,3175	130,0565
296	C1CS[C@]2(C1)NCO2	5/4	0,7445	131,0405
297	C1CS[C@@]2(C1)NCO2	5/4	0,7445	131,0405

298	C1CS[C@]2(C1)NCS2	5/4	1,4611	147,0176
299	C1CS[C@@]2(C1)NCS2	5/4	1,4611	147,0176
300	C1CSC2(C1)OCO2	5/4	1,1715	132,0245
301	C1CS[C@]2(C1)OCS2	5/4	1,8881	148,0017
302	C1CS[C@@]2(C1)OCS2	5/4	1,8881	148,0017
303	C1CSC2(C1)SCS2	5/4	2,6047	163,9788
304	C1C[C@]2(CCN2)CN1	5/4	-0,2882	112,1000
305	C1C[C@@]2(CCN2)CN1	5/4	-0,2882	112,1000
306	C1C[C@]2(CCO2)CN1	5/4	0,1388	113,0841
307	C1C[C@@]2(CCO2)CN1	5/4	0,1388	113,0841
308	C1C[C@]2(CCS2)CN1	5/4	0,8554	129,0612
309	C1C[C@@]2(CCS2)CN1	5/4	0,8554	129,0612
310	C1CC2(CN1)CNC2	5/4	-0,4307	112,1000
311	C1CC2(CN1)COC2	5/4	-0,0037	113,0841
312	C1CC2(CN1)CSC2	5/4	0,7129	129,0612
313	C1CC2(CN1)NCN2	5/4	-1,1737	113,0953
314	C1C[C@@]2(CN1)NCO2	5/4	-0,7467	114,0793
315	C1C[C@]2(CN1)NCO2	5/4	-0,7467	114,0793
316	C1C[C@@]2(CN1)NCS2	5/4	-0,0301	130,0565
317	C1C[C@]2(CN1)NCS2	5/4	-0,0301	130,0565
318	C1CC2(CN1)OCO2	5/4	-0,3197	115,0633
319	C1C[C@@]2(CN1)OCS2	5/4	0,3969	131,0405
320	C1C[C@]2(CN1)OCS2	5/4	0,3969	131,0405
321	C1CC2(CN1)SCS2	5/4	1,1135	147,0176
322	C1C[C@]2(CCO2)N1	5/4	0,1388	113,0841
323	C1C[C@@]2(CCO2)N1	5/4	0,1388	113,0841
324	C1C[C@]2(CCO2)CO1	5/4	0,5658	114,0681
325	C1C[C@@]2(CCO2)CO1	5/4	0,5658	114,0681
326	C1C[C@]2(CCS2)CO1	5/4	1,2824	130,0452
327	C1C[C@@]2(CCS2)CO1	5/4	1,2824	130,0452
328	C1CC2(CNC2)CO1	5/4	-0,0037	113,0841
329	C1CC2(CO1)COC2	5/4	0,4233	114,0681
330	C1CC2(CO1)CSC2	5/4	1,1399	130,0452
331	C1NC2(CCO2)N1	5/4	-0,7467	114,0793
332	C1C[C@@]2(CO1)NCO2	5/4	-0,3197	115,0633
333	C1C[C@]2(CO1)NCO2	5/4	-0,3197	115,0633
334	C1C[C@@]2(CO1)NCS2	5/4	0,3969	131,0405
335	C1C[C@]2(CO1)NCS2	5/4	0,3969	131,0405
336	C1CC2(CO1)OCO2	5/4	0,1073	116,0473
337	C1C[C@@]2(CO1)OCS2	5/4	0,8239	132,0245
338	C1C[C@]2(CO1)OCS2	5/4	0,8239	132,0245
339	C1CC2(CO1)SCS2	5/4	1,5405	148,0017
340	C1C[C@]2(CCS2)N1	5/4	0,8554	129,0612

341	C1C[C@@]2(CCSC2)N1	5/4	0,8554	129,0612
342	C1C[C@]2(CCSC2)O1	5/4	1,2824	130,0452
343	C1C[C@@]2(CCSC2)O1	5/4	1,2824	130,0452
344	C1C[C@]2(CCS2)CS1	5/4	1,9990	146,0224
345	C1C[C@@]2(CCS2)CS1	5/4	1,9990	146,0224
346	C1CC2(CNC2)CS1	5/4	0,7129	129,0612
347	C1CC2(COC2)CS1	5/4	1,1399	130,0452
348	C1CC2(CS1)CSC2	5/4	1,8565	146,0224
349	C1NC2(CCSC2)N1	5/4	-0,0301	130,0565
350	C1N[C@]2(CCSC2)O1	5/4	0,3969	131,0405
351	C1N[C@@]2(CCSC2)O1	5/4	0,3969	131,0405
352	C1C[C@@]2(CS1)NCS2	5/4	1,1135	147,0176
353	C1C[C@]2(CS1)NCS2	5/4	1,1135	147,0176
354	C1OC2(CCSC2)O1	5/4	0,8239	132,0245
355	C1C[C@@]2(CS1)OCS2	5/4	1,5405	148,0017
356	C1C[C@]2(CS1)OCS2	5/4	1,5405	148,0017
357	C1CC2(CS1)SCS2	5/4	2,2571	163,9788
358	C1C[C@]2(CNCN2)N1	5/4	-1,1737	113,0953
359	C1C[C@@]2(CNCN2)N1	5/4	-1,1737	113,0953
360	C1NC[C@]2(CCO2)N1	5/4	-0,7467	114,0793
361	C1NC[C@@]2(CCO2)N1	5/4	-0,7467	114,0793
362	C1NC[C@]2(CCS2)N1	5/4	-0,0301	130,0565
363	C1NC[C@@]2(CCS2)N1	5/4	-0,0301	130,0565
364	C1NCC2(CNC2)N1	5/4	-1,5213	113,0953
365	C1NCC2(COC2)N1	5/4	-1,0943	114,0793
366	C1NCC2(CSC2)N1	5/4	-0,3777	130,0565
367	C1NCC2(N1)NCN2	5/4	-2,0592	114,0905
368	C1NC[C@@]2(N1)NCO2	5/4	-1,6322	115,0746
369	C1NC[C@]2(N1)NCO2	5/4	-1,6322	115,0746
370	C1NC[C@@]2(N1)NCS2	5/4	-0,9156	131,0517
371	C1NC[C@]2(N1)NCS2	5/4	-0,9156	131,0517
372	C1NCC2(N1)OCO2	5/4	-1,2052	116,0586
373	C1NC[C@@]2(N1)OCS2	5/4	-0,4886	132,0357
374	C1NC[C@]2(N1)OCS2	5/4	-0,4886	132,0357
375	C1NCC2(N1)SCS2	5/4	0,2280	148,0129
376	C1C[C@]2(CNCO2)N1	5/4	-0,7467	114,0793
377	C1C[C@@]2(CNCO2)N1	5/4	-0,7467	114,0793
378	C1C[C@]2(CNCO2)O1	5/4	-0,3197	115,0633
379	C1C[C@@]2(CNCO2)O1	5/4	-0,3197	115,0633
380	C1NC[C@]2(CCS2)O1	5/4	0,3969	131,0405
381	C1NC[C@@]2(CCS2)O1	5/4	0,3969	131,0405
382	C1NCC2(CNC2)O1	5/4	-1,0943	114,0793
383	C1NCC2(COC2)O1	5/4	-0,6673	115,0633

384	C1NCC2(CSC2)O1	5/4	0,0493	131,0405
385	C1NC2(CNCO2)N1	5/4	-1,6322	115,0746
386	C1NC[C@]2(NCO2)O1	5/4	-1,2052	116,0586
387	C1NC[C@@]2(NCO2)O1	5/4	-1,2052	116,0586
388	C1NC[C@]2(NCS2)O1	5/4	-0,4886	132,0357
389	C1NC[C@@]2(NCS2)O1	5/4	-0,4886	132,0357
390	C1NCC2(O1)OCO2	5/4	-0,7782	117,0426
391	C1NC[C@@]2(O1)OCS2	5/4	-0,0616	133,0197
392	C1NC[C@]2(O1)OCS2	5/4	-0,0616	133,0197
393	C1NCC2(O1)SCS2	5/4	0,6550	148,9969
394	C1C[C@]2(CNCS2)N1	5/4	-0,0301	130,0565
395	C1C[C@@]2(CNCS2)N1	5/4	-0,0301	130,0565
396	C1C[C@]2(CNCS2)O1	5/4	0,3969	131,0405
397	C1C[C@@]2(CNCS2)O1	5/4	0,3969	131,0405
398	C1C[C@]2(CNCS2)S1	5/4	1,1135	147,0176
399	C1C[C@@]2(CNCS2)S1	5/4	1,1135	147,0176
400	C1NCC2(CNC2)S1	5/4	-0,3777	130,0565
401	C1NCC2(COC2)S1	5/4	0,0493	131,0405
402	C1NCC2(CSC2)S1	5/4	0,7659	147,0176
403	C1NC2(CNCS2)N1	5/4	-0,9156	131,0517
404	C1N[C@]2(CNCS2)O1	5/4	-0,4886	132,0357
405	C1N[C@@]2(CNCS2)O1	5/4	-0,4886	132,0357
406	C1NC[C@]2(NCS2)S1	5/4	0,2280	148,0129
407	C1NC[C@@]2(NCS2)S1	5/4	0,2280	148,0129
408	C1OC2(CNCS2)O1	5/4	-0,0616	133,0197
409	C1NC[C@]2(OCS2)S1	5/4	0,6550	148,9969
410	C1NC[C@@]2(OCS2)S1	5/4	0,6550	148,9969
411	C1NCC2(S1)SCS2	5/4	1,3716	164,9741
412	C1C[C@]2(COCN2)N1	5/4	-0,7467	114,0793
413	C1C[C@@]2(COCN2)N1	5/4	-0,7467	114,0793
414	C1N[C@@]2(CCO2)CO1	5/4	-0,3197	115,0633
415	C1N[C@]2(CCO2)CO1	5/4	-0,3197	115,0633
416	C1N[C@@]2(CCS2)CO1	5/4	0,3969	131,0405
417	C1N[C@]2(CCS2)CO1	5/4	0,3969	131,0405
418	C1NC2(CNC2)CO1	5/4	-1,0943	114,0793
419	C1NC2(CO1)COC2	5/4	-0,6673	115,0633
420	C1NC2(CO1)CSC2	5/4	0,0493	131,0405
421	C1NC2(COCN2)N1	5/4	-1,6322	115,0746
422	C1N[C@]2(CO1)NCO2	5/4	-1,2052	116,0586
423	C1N[C@@]2(CO1)NCO2	5/4	-1,2052	116,0586
424	C1N[C@]2(CO1)NCS2	5/4	-0,4886	132,0357
425	C1N[C@@]2(CO1)NCS2	5/4	-0,4886	132,0357
426	C1NC2(CO1)OCO2	5/4	-0,7782	117,0426

427	C1N[C@]2(CO1)OCS2	5/4	-0,0616	133,0197
428	C1N[C@@]2(CO1)OCS2	5/4	-0,0616	133,0197
429	C1NC2(CO1)SCS2	5/4	0,6550	148,9969
430	C1C[C@]2(COCO2)N1	5/4	-0,3197	115,0633
431	C1C[C@@]2(COCO2)N1	5/4	-0,3197	115,0633
432	C1C[C@]2(COCO2)O1	5/4	0,1073	116,0473
433	C1C[C@@]2(COCO2)O1	5/4	0,1073	116,0473
434	C1OC[C@]2(CCS2)O1	5/4	0,8239	132,0245
435	C1OC[C@@]2(CCS2)O1	5/4	0,8239	132,0245
436	C1OCC2(CNC2)O1	5/4	-0,6673	115,0633
437	C1OCC2(COC2)O1	5/4	-0,2403	116,0473
438	C1OCC2(CSC2)O1	5/4	0,4763	132,0245
439	C1NC2(COCO2)N1	5/4	-1,2052	116,0586
440	C1N[C@]2(COCO2)O1	5/4	-0,7782	117,0426
441	C1N[C@@]2(COCO2)O1	5/4	-0,7782	117,0426
442	C1OC[C@]2(NCS2)O1	5/4	-0,0616	133,0197
443	C1OC[C@@]2(NCS2)O1	5/4	-0,0616	133,0197
444	C1OCC2(O1)OCO2	5/4	-0,3512	118,0266
445	C1OC[C@@]2(O1)OCS2	5/4	0,3654	134,0038
446	C1OC[C@]2(O1)OCS2	5/4	0,3654	134,0038
447	C1OCC2(O1)SCS2	5/4	1,0820	149,9809
448	C1C[C@]2(COCS2)N1	5/4	0,3969	131,0405
449	C1C[C@@]2(COCS2)N1	5/4	0,3969	131,0405
450	C1C[C@]2(COCS2)O1	5/4	0,8239	132,0245
451	C1C[C@@]2(COCS2)O1	5/4	0,8239	132,0245
452	C1C[C@]2(COCS2)S1	5/4	1,5405	148,0017
453	C1C[C@@]2(COCS2)S1	5/4	1,5405	148,0017
454	C1OCC2(CNC2)S1	5/4	0,0493	131,0405
455	C1OCC2(COC2)S1	5/4	0,4763	132,0245
456	C1OCC2(CSC2)S1	5/4	1,1929	148,0017
457	C1NC2(COCS2)N1	5/4	-0,4886	132,0357
458	C1N[C@]2(COCS2)O1	5/4	-0,0616	133,0197
459	C1N[C@@]2(COCS2)O1	5/4	-0,0616	133,0197
460	C1N[C@]2(COCS2)S1	5/4	0,6550	148,9969
461	C1N[C@@]2(COCS2)S1	5/4	0,6550	148,9969
462	C1OC2(COCS2)O1	5/4	0,3654	134,0038
463	C1OC[C@]2(OCS2)S1	5/4	1,0820	149,9809
464	C1OC[C@@]2(OCS2)S1	5/4	1,0820	149,9809
465	C1OCC2(S1)SCS2	5/4	1,7986	165,9581
466	C1C[C@]2(CSCN2)N1	5/4	-0,0301	130,0565
467	C1C[C@@]2(CSCN2)N1	5/4	-0,0301	130,0565
468	C1C[C@]2(CSCN2)O1	5/4	0,3969	131,0405
469	C1C[C@@]2(CSCN2)O1	5/4	0,3969	131,0405

470	C1N[C@@]2(CCS2)CS1	5/4	1,1135	147,0176
471	C1N[C@]2(CCS2)CS1	5/4	1,1135	147,0176
472	C1NC2(CNC2)CS1	5/4	-0,3777	130,0565
473	C1NC2(COC2)CS1	5/4	0,0493	131,0405
474	C1NC2(CS1)CSC2	5/4	0,7659	147,0176
475	C1NC2(CSCN2)N1	5/4	-0,9156	131,0517
476	C1N[C@]2(CSCN2)O1	5/4	-0,4886	132,0357
477	C1N[C@@]2(CSCN2)O1	5/4	-0,4886	132,0357
478	C1N[C@]2(CS1)NCS2	5/4	0,2280	148,0129
479	C1N[C@@]2(CS1)NCS2	5/4	0,2280	148,0129
480	C1OC2(CSCN2)O1	5/4	-0,0616	133,0197
481	C1N[C@]2(CS1)OCS2	5/4	0,6550	148,9969
482	C1N[C@@]2(CS1)OCS2	5/4	0,6550	148,9969
483	C1NC2(CS1)SCS2	5/4	1,3716	164,9741
484	C1C[C@]2(CSCO2)N1	5/4	0,3969	131,0405
485	C1C[C@@]2(CSCO2)N1	5/4	0,3969	131,0405
486	C1C[C@]2(CSCO2)O1	5/4	0,8239	132,0245
487	C1C[C@@]2(CSCO2)O1	5/4	0,8239	132,0245
488	C1O[C@@]2(CCS2)CS1	5/4	1,5405	148,0017
489	C1O[C@]2(CCS2)CS1	5/4	1,5405	148,0017
490	C1OC2(CNC2)CS1	5/4	0,0493	131,0405
491	C1OC2(COC2)CS1	5/4	0,4763	132,0245
492	C1OC2(CS1)CSC2	5/4	1,1929	148,0017
493	C1NC2(CSCO2)N1	5/4	-0,4886	132,0357
494	C1N[C@]2(CSCO2)O1	5/4	-0,0616	133,0197
495	C1N[C@@]2(CSCO2)O1	5/4	-0,0616	133,0197
496	C1O[C@]2(CS1)NCS2	5/4	0,6550	148,9969
497	C1O[C@@]2(CS1)NCS2	5/4	0,6550	148,9969
498	C1OC2(CSCO2)O1	5/4	0,3654	134,0038
499	C1O[C@]2(CS1)OCS2	5/4	1,0820	149,9809
500	C1O[C@@]2(CS1)OCS2	5/4	1,0820	149,9809
501	C1OC2(CS1)SCS2	5/4	1,7986	165,9581
502	C1C[C@]2(CSCS2)N1	5/4	1,1135	147,0176
503	C1C[C@@]2(CSCS2)N1	5/4	1,1135	147,0176
504	C1C[C@]2(CSCS2)O1	5/4	1,5405	148,0017
505	C1C[C@@]2(CSCS2)O1	5/4	1,5405	148,0017
506	C1C[C@]2(CSCS2)S1	5/4	2,2571	163,9788
507	C1C[C@@]2(CSCS2)S1	5/4	2,2571	163,9788
508	C1SCC2(CNC2)S1	5/4	0,7659	147,0176
509	C1SCC2(COC2)S1	5/4	1,1929	148,0017
510	C1SCC2(CSC2)S1	5/4	1,9095	163,9788
511	C1NC2(CSCS2)N1	5/4	0,2280	148,0129
512	C1N[C@]2(CSCS2)O1	5/4	0,6550	148,9969

513	C1N[C@@]2(CSCS2)O1	5/4	0,6550	148,9969
514	C1N[C@]2(CSCS2)S1	5/4	1,3716	164,9741
515	C1N[C@@]2(CSCS2)S1	5/4	1,3716	164,9741
516	C1OC2(CSCS2)O1	5/4	1,0820	149,9809
517	C1O[C@]2(CSCS2)S1	5/4	1,7986	165,9581
518	C1O[C@@]2(CSCS2)S1	5/4	1,7986	165,9581
519	C1SCC2(S1)SCS2	5/4	2,5152	181,9352
520	C1CNC2(CCN2)N1	5/4	-1,1737	113,0953
521	C1CNC2(CCO2)N1	5/4	-0,7467	114,0793
522	C1CNC2(CCS2)N1	5/4	-0,0301	130,0565
523	C1CNC2(CNC2)N1	5/4	-1,5213	113,0953
524	C1CNC2(COC2)N1	5/4	-1,0943	114,0793
525	C1CNC2(CSC2)N1	5/4	-0,3777	130,0565
526	C1CO[C@@]2(CCN2)N1	5/4	-0,7467	114,0793
527	C1CO[C@]2(CCN2)N1	5/4	-0,7467	114,0793
528	C1CO[C@@]2(CCO2)N1	5/4	-0,3197	115,0633
529	C1CO[C@]2(CCO2)N1	5/4	-0,3197	115,0633
530	C1CO[C@@]2(CCS2)N1	5/4	0,3969	131,0405
531	C1CO[C@]2(CCS2)N1	5/4	0,3969	131,0405
532	C1COC2(CNC2)N1	5/4	-1,0943	114,0793
533	C1COC2(COC2)N1	5/4	-0,6673	115,0633
534	C1COC2(CSC2)N1	5/4	0,0493	131,0405
535	C1CS[C@@]2(CCN2)N1	5/4	-0,0301	130,0565
536	C1CS[C@]2(CCN2)N1	5/4	-0,0301	130,0565
537	C1CS[C@@]2(CCO2)N1	5/4	0,3969	131,0405
538	C1CS[C@]2(CCO2)N1	5/4	0,3969	131,0405
539	C1CS[C@@]2(CCS2)N1	5/4	1,1135	147,0176
540	C1CS[C@]2(CCS2)N1	5/4	1,1135	147,0176
541	C1CSC2(CNC2)N1	5/4	-0,3777	130,0565
542	C1CSC2(COC2)N1	5/4	0,0493	131,0405
543	C1CSC2(CSC2)N1	5/4	0,7659	147,0176
544	C1CC2(N1)OCCO2	5/4	-0,3197	115,0633
545	C1COC2(CCO2)O1	5/4	0,1073	116,0473
546	C1COC2(CCS2)O1	5/4	0,8239	132,0245
547	C1COC2(CNC2)O1	5/4	-0,6673	115,0633
548	C1COC2(COC2)O1	5/4	-0,2403	116,0473
549	C1COC2(CSC2)O1	5/4	0,4763	132,0245
550	C1C[C@@]2(N1)OCCS2	5/4	0,3969	131,0405
551	C1C[C@]2(N1)OCCS2	5/4	0,3969	131,0405
552	C1CS[C@@]2(CCO2)O1	5/4	0,8239	132,0245
553	C1CS[C@]2(CCO2)O1	5/4	0,8239	132,0245
554	C1CS[C@@]2(CCS2)O1	5/4	1,5405	148,0017
555	C1CS[C@]2(CCS2)O1	5/4	1,5405	148,0017

556	C1CSC2(CNC2)O1	5/4	0,0493	131,0405
557	C1CSC2(COC2)O1	5/4	0,4763	132,0245
558	C1CSC2(CSC2)O1	5/4	1,1929	148,0017
559	C1CC2(N1)SCCS2	5/4	1,1135	147,0176
560	C1CC2(O1)SCCS2	5/4	1,5405	148,0017
561	C1CSC2(CCS2)S1	5/4	2,2571	163,9788
562	C1CSC2(CNC2)S1	5/4	0,7659	147,0176
563	C1CSC2(COC2)S1	5/4	1,1929	148,0017
564	C1CSC2(CSC2)S1	5/4	1,9095	163,9788
565	C1CNC2(C1)CCCN2	5/5	0,4495	126,1157
566	C1CN[C@]2(C1)CCCO2	5/5	0,8765	127,0997
567	C1CN[C@@]2(C1)CCCO2	5/5	0,8765	127,0997
568	C1COC2(C1)CCCO2	5/5	1,3035	128,0837
569	C1CN[C@]2(C1)CCCS2	5/5	1,5931	143,0769
570	C1CN[C@@]2(C1)CCCS2	5/5	1,5931	143,0769
571	C1CO[C@]2(C1)CCCS2	5/5	2,0201	144,0609
572	C1CO[C@@]2(C1)CCCS2	5/5	2,0201	144,0609
573	C1CSC2(C1)CCCS2	5/5	2,7367	160,0380
574	C1CN[C@]2(C1)CCNC2	5/5	0,1019	126,1157
575	C1CN[C@@]2(C1)CCNC2	5/5	0,1019	126,1157
576	C1CO[C@]2(C1)CCNC2	5/5	0,5289	127,0997
577	C1CO[C@@]2(C1)CCNC2	5/5	0,5289	127,0997
578	C1CS[C@]2(C1)CCNC2	5/5	1,2455	143,0769
579	C1CS[C@@]2(C1)CCNC2	5/5	1,2455	143,0769
580	C1CC2(CCNC2)CN1	5/5	-0,0406	126,1157
581	C1CN[C@]2(C1)CCOC2	5/5	0,5289	127,0997
582	C1CN[C@@]2(C1)CCOC2	5/5	0,5289	127,0997
583	C1CO[C@]2(C1)CCOC2	5/5	0,9559	128,0837
584	C1CO[C@@]2(C1)CCOC2	5/5	0,9559	128,0837
585	C1CS[C@]2(C1)CCOC2	5/5	1,6725	144,0609
586	C1CS[C@@]2(C1)CCOC2	5/5	1,6725	144,0609
587	C1C[C@]2(CCOC2)CN1	5/5	0,3864	127,0997
588	C1C[C@@]2(CCOC2)CN1	5/5	0,3864	127,0997
589	C1CC2(CCOC2)CO1	5/5	0,8134	128,0837
590	C1CN[C@]2(C1)CCSC2	5/5	1,2455	143,0769
591	C1CN[C@@]2(C1)CCSC2	5/5	1,2455	143,0769
592	C1CO[C@]2(C1)CCSC2	5/5	1,6725	144,0609
593	C1CO[C@@]2(C1)CCSC2	5/5	1,6725	144,0609
594	C1CS[C@]2(C1)CCSC2	5/5	2,3891	160,0380
595	C1CS[C@@]2(C1)CCSC2	5/5	2,3891	160,0380
596	C1C[C@]2(CCSC2)CN1	5/5	1,1030	143,0769
597	C1C[C@@]2(CCSC2)CN1	5/5	1,1030	143,0769
598	C1C[C@]2(CCSC2)CO1	5/5	1,5300	144,0609

599	C1C[C@@]2(CCSC2)CO1	5/5	1,5300	144,0609
600	C1CC2(CCSC2)CS1	5/5	2,2466	160,0380
601	C1CN[C@]2(C1)CNCN2	5/5	-0,7836	127,1109
602	C1CN[C@@]2(C1)CNCN2	5/5	-0,7836	127,1109
603	C1CO[C@]2(C1)CNCN2	5/5	-0,3566	128,0950
604	C1CO[C@@]2(C1)CNCN2	5/5	-0,3566	128,0950
605	C1CS[C@]2(C1)CNCN2	5/5	0,3600	144,0721
606	C1CS[C@@]2(C1)CNCN2	5/5	0,3600	144,0721
607	C1C[C@@]2(CN1)CNCN2	5/5	-1,1312	127,1109
608	C1C[C@]2(CN1)CNCN2	5/5	-1,1312	127,1109
609	C1NC[C@]2(CCOC2)N1	5/5	-0,7042	128,0950
610	C1NC[C@@]2(CCOC2)N1	5/5	-0,7042	128,0950
611	C1NC[C@]2(CCSC2)N1	5/5	0,0124	144,0721
612	C1NC[C@@]2(CCSC2)N1	5/5	0,0124	144,0721
613	C1NCC2(CNCN2)N1	5/5	-2,0167	128,1062
614	C1CN[C@]2(C1)CNCO2	5/5	-0,3566	128,0950
615	C1CN[C@@]2(C1)CNCO2	5/5	-0,3566	128,0950
616	C1CO[C@]2(C1)CNCO2	5/5	0,0704	129,0790
617	C1CO[C@@]2(C1)CNCO2	5/5	0,0704	129,0790
618	C1CS[C@]2(C1)CNCO2	5/5	0,7870	145,0561
619	C1CS[C@@]2(C1)CNCO2	5/5	0,7870	145,0561
620	C1C[C@@]2(CN1)CNCO2	5/5	-0,7042	128,0950
621	C1C[C@]2(CN1)CNCO2	5/5	-0,7042	128,0950
622	C1C[C@]2(CNCO2)CO1	5/5	-0,2772	129,0790
623	C1C[C@@]2(CNCO2)CO1	5/5	-0,2772	129,0790
624	C1NC[C@]2(CCSC2)O1	5/5	0,4394	145,0561
625	C1NC[C@@]2(CCSC2)O1	5/5	0,4394	145,0561
626	C1NC[C@]2(CNCO2)N1	5/5	-1,5897	129,0902
627	C1NC[C@@]2(CNCO2)N1	5/5	-1,5897	129,0902
628	C1NCC2(CNCO2)O1	5/5	-1,1627	130,0742
629	C1CN[C@]2(C1)CNCS2	5/5	0,3600	144,0721
630	C1CN[C@@]2(C1)CNCS2	5/5	0,3600	144,0721
631	C1CO[C@]2(C1)CNCS2	5/5	0,7870	145,0561
632	C1CO[C@@]2(C1)CNCS2	5/5	0,7870	145,0561
633	C1CS[C@]2(C1)CNCS2	5/5	1,5036	161,0333
634	C1CS[C@@]2(C1)CNCS2	5/5	1,5036	161,0333
635	C1C[C@@]2(CN1)CNCS2	5/5	0,0124	144,0721
636	C1C[C@]2(CN1)CNCS2	5/5	0,0124	144,0721
637	C1C[C@]2(CNCS2)CO1	5/5	0,4394	145,0561
638	C1C[C@@]2(CNCS2)CO1	5/5	0,4394	145,0561
639	C1C[C@]2(CNCS2)CS1	5/5	1,1560	161,0333
640	C1C[C@@]2(CNCS2)CS1	5/5	1,1560	161,0333
641	C1NC[C@]2(CNCS2)N1	5/5	-0,8731	145,0674

642	C1NC[C@@]2(CNCS2)N1	5/5	-0,8731	145,0674
643	C1NC[C@]2(CNCS2)O1	5/5	-0,4461	146,0514
644	C1NC[C@@]2(CNCS2)O1	5/5	-0,4461	146,0514
645	C1NCC2(CNCS2)S1	5/5	0,2705	162,0285
646	C1CN[C@]2(C1)COCN2	5/5	-0,3566	128,0950
647	C1CN[C@@]2(C1)COCN2	5/5	-0,3566	128,0950
648	C1CO[C@]2(C1)COCN2	5/5	0,0704	129,0790
649	C1CO[C@@]2(C1)COCN2	5/5	0,0704	129,0790
650	C1CS[C@]2(C1)COCN2	5/5	0,7870	145,0561
651	C1CS[C@@]2(C1)COCN2	5/5	0,7870	145,0561
652	C1C[C@@]2(CN1)COCN2	5/5	-0,7042	128,0950
653	C1C[C@]2(CN1)COCN2	5/5	-0,7042	128,0950
654	C1C[C@@]2(CO1)COCN2	5/5	-0,2772	129,0790
655	C1C[C@]2(CO1)COCN2	5/5	-0,2772	129,0790
656	C1N[C@@]2(CCSC2)CO1	5/5	0,4394	145,0561
657	C1N[C@]2(CCSC2)CO1	5/5	0,4394	145,0561
658	C1NC[C@]2(COCN2)N1	5/5	-1,5897	129,0902
659	C1NC[C@@]2(COCN2)N1	5/5	-1,5897	129,0902
660	C1N[C@@]2(CNCO2)CO1	5/5	-1,1627	130,0742
661	C1N[C@]2(CNCO2)CO1	5/5	-1,1627	130,0742
662	C1N[C@@]2(CNCS2)CO1	5/5	-0,4461	146,0514
663	C1N[C@]2(CNCS2)CO1	5/5	-0,4461	146,0514
664	C1NC2(CO1)COCN2	5/5	-1,1627	130,0742
665	C1CN[C@]2(C1)COCO2	5/5	0,0704	129,0790
666	C1CN[C@@]2(C1)COCO2	5/5	0,0704	129,0790
667	C1CO[C@]2(C1)COCO2	5/5	0,4974	130,0630
668	C1CO[C@@]2(C1)COCO2	5/5	0,4974	130,0630
669	C1CS[C@]2(C1)COCO2	5/5	1,2140	146,0402
670	C1CS[C@@]2(C1)COCO2	5/5	1,2140	146,0402
671	C1C[C@@]2(CN1)COCO2	5/5	-0,2772	129,0790
672	C1C[C@]2(CN1)COCO2	5/5	-0,2772	129,0790
673	C1C[C@@]2(CO1)COCO2	5/5	0,1498	130,0630
674	C1C[C@]2(CO1)COCO2	5/5	0,1498	130,0630
675	C1OC[C@]2(CCSC2)O1	5/5	0,8664	146,0402
676	C1OC[C@@]2(CCSC2)O1	5/5	0,8664	146,0402
677	C1NC[C@]2(COCO2)N1	5/5	-1,1627	130,0742
678	C1NC[C@@]2(COCO2)N1	5/5	-1,1627	130,0742
679	C1NC[C@]2(COCO2)O1	5/5	-0,7357	131,0582
680	C1NC[C@@]2(COCO2)O1	5/5	-0,7357	131,0582
681	C1OC[C@]2(CNCS2)O1	5/5	-0,0191	147,0354
682	C1OC[C@@]2(CNCS2)O1	5/5	-0,0191	147,0354
683	C1N[C@]2(CO1)COCO2	5/5	-0,7357	131,0582
684	C1N[C@@]2(CO1)COCO2	5/5	-0,7357	131,0582

685	C1OCC2(COCO2)O1	5/5	-0,3087	132,0423
686	C1CN[C@]2(C1)COCS2	5/5	0,7870	145,0561
687	C1CN[C@@]2(C1)COCS2	5/5	0,7870	145,0561
688	C1CO[C@]2(C1)COCS2	5/5	1,2140	146,0402
689	C1CO[C@@]2(C1)COCS2	5/5	1,2140	146,0402
690	C1CS[C@]2(C1)COCS2	5/5	1,9306	162,0173
691	C1CS[C@@]2(C1)COCS2	5/5	1,9306	162,0173
692	C1C[C@@]2(CN1)COCS2	5/5	0,4394	145,0561
693	C1C[C@]2(CN1)COCS2	5/5	0,4394	145,0561
694	C1C[C@@]2(CO1)COCS2	5/5	0,8664	146,0402
695	C1C[C@]2(CO1)COCS2	5/5	0,8664	146,0402
696	C1C[C@]2(COCS2)CS1	5/5	1,5830	162,0173
697	C1C[C@@]2(COCS2)CS1	5/5	1,5830	162,0173
698	C1NC[C@]2(COCS2)N1	5/5	-0,4461	146,0514
699	C1NC[C@@]2(COCS2)N1	5/5	-0,4461	146,0514
700	C1NC[C@]2(COCS2)O1	5/5	-0,0191	147,0354
701	C1NC[C@@]2(COCS2)O1	5/5	-0,0191	147,0354
702	C1NC[C@]2(COCS2)S1	5/5	0,6975	163,0126
703	C1NC[C@@]2(COCS2)S1	5/5	0,6975	163,0126
704	C1N[C@]2(CO1)COCS2	5/5	-0,0191	147,0354
705	C1N[C@@]2(CO1)COCS2	5/5	-0,0191	147,0354
706	C1OC[C@]2(COCS2)O1	5/5	0,4079	148,0194
707	C1OC[C@@]2(COCS2)O1	5/5	0,4079	148,0194
708	C1OCC2(COCS2)S1	5/5	1,1245	163,9966
709	C1CN[C@]2(C1)CSCN2	5/5	0,3600	144,0721
710	C1CN[C@@]2(C1)CSCN2	5/5	0,3600	144,0721
711	C1CO[C@]2(C1)CSCN2	5/5	0,7870	145,0561
712	C1CO[C@@]2(C1)CSCN2	5/5	0,7870	145,0561
713	C1CS[C@]2(C1)CSCN2	5/5	1,5036	161,0333
714	C1CS[C@@]2(C1)CSCN2	5/5	1,5036	161,0333
715	C1C[C@@]2(CN1)CSCN2	5/5	0,0124	144,0721
716	C1C[C@]2(CN1)CSCN2	5/5	0,0124	144,0721
717	C1C[C@@]2(CO1)CSCN2	5/5	0,4394	145,0561
718	C1C[C@]2(CO1)CSCN2	5/5	0,4394	145,0561
719	C1C[C@@]2(CS1)CSCN2	5/5	1,1560	161,0333
720	C1C[C@]2(CS1)CSCN2	5/5	1,1560	161,0333
721	C1NC[C@]2(CSCN2)N1	5/5	-0,8731	145,0674
722	C1NC[C@@]2(CSCN2)N1	5/5	-0,8731	145,0674
723	C1NC[C@]2(CSCN2)O1	5/5	-0,4461	146,0514
724	C1NC[C@@]2(CSCN2)O1	5/5	-0,4461	146,0514
725	C1N[C@@]2(CNCS2)CS1	5/5	0,2705	162,0285
726	C1N[C@]2(CNCS2)CS1	5/5	0,2705	162,0285
727	C1N[C@]2(CO1)CSCN2	5/5	-0,4461	146,0514

728	C1N[C@@]2(CO1)CSCN2	5/5	-0,4461	146,0514
729	C1OC[C@]2(CSCN2)O1	5/5	-0,0191	147,0354
730	C1OC[C@@]2(CSCN2)O1	5/5	-0,0191	147,0354
731	C1N[C@@]2(COCS2)CS1	5/5	0,6975	163,0126
732	C1N[C@]2(COCS2)CS1	5/5	0,6975	163,0126
733	C1NC2(CS1)CSCN2	5/5	0,2705	162,0285
734	C1CN[C@]2(C1)CSCO2	5/5	0,7870	145,0561
735	C1CN[C@@]2(C1)CSCO2	5/5	0,7870	145,0561
736	C1CO[C@]2(C1)CSCO2	5/5	1,2140	146,0402
737	C1CO[C@@]2(C1)CSCO2	5/5	1,2140	146,0402
738	C1CS[C@]2(C1)CSCO2	5/5	1,9306	162,0173
739	C1CS[C@@]2(C1)CSCO2	5/5	1,9306	162,0173
740	C1C[C@@]2(CN1)CSCO2	5/5	0,4394	145,0561
741	C1C[C@]2(CN1)CSCO2	5/5	0,4394	145,0561
742	C1C[C@@]2(CO1)CSCO2	5/5	0,8664	146,0402
743	C1C[C@]2(CO1)CSCO2	5/5	0,8664	146,0402
744	C1C[C@@]2(CS1)CSCO2	5/5	1,5830	162,0173
745	C1C[C@]2(CS1)CSCO2	5/5	1,5830	162,0173
746	C1NC[C@]2(CSCO2)N1	5/5	-0,4461	146,0514
747	C1NC[C@@]2(CSCO2)N1	5/5	-0,4461	146,0514
748	C1NC[C@]2(CSCO2)O1	5/5	-0,0191	147,0354
749	C1NC[C@@]2(CSCO2)O1	5/5	-0,0191	147,0354
750	C1O[C@@]2(CNCS2)CS1	5/5	0,6975	163,0126
751	C1O[C@]2(CNCS2)CS1	5/5	0,6975	163,0126
752	C1N[C@]2(CO1)CSCO2	5/5	-0,0191	147,0354
753	C1N[C@@]2(CO1)CSCO2	5/5	-0,0191	147,0354
754	C1OC[C@]2(CSCO2)O1	5/5	0,4079	148,0194
755	C1OC[C@@]2(CSCO2)O1	5/5	0,4079	148,0194
756	C1O[C@@]2(COCS2)CS1	5/5	1,1245	163,9966
757	C1O[C@]2(COCS2)CS1	5/5	1,1245	163,9966
758	C1N[C@]2(CS1)CSCO2	5/5	0,6975	163,0126
759	C1N[C@@]2(CS1)CSCO2	5/5	0,6975	163,0126
760	C1OC2(CS1)CSCO2	5/5	1,1245	163,9966
761	C1CN[C@]2(C1)CSCS2	5/5	1,5036	161,0333
762	C1CN[C@@]2(C1)CSCS2	5/5	1,5036	161,0333
763	C1CO[C@]2(C1)CSCS2	5/5	1,9306	162,0173
764	C1CO[C@@]2(C1)CSCS2	5/5	1,9306	162,0173
765	C1CS[C@]2(C1)CSCS2	5/5	2,6472	177,9945
766	C1CS[C@@]2(C1)CSCS2	5/5	2,6472	177,9945
767	C1C[C@@]2(CN1)CSCS2	5/5	1,1560	161,0333
768	C1C[C@]2(CN1)CSCS2	5/5	1,1560	161,0333
769	C1C[C@@]2(CO1)CSCS2	5/5	1,5830	162,0173
770	C1C[C@]2(CO1)CSCS2	5/5	1,5830	162,0173

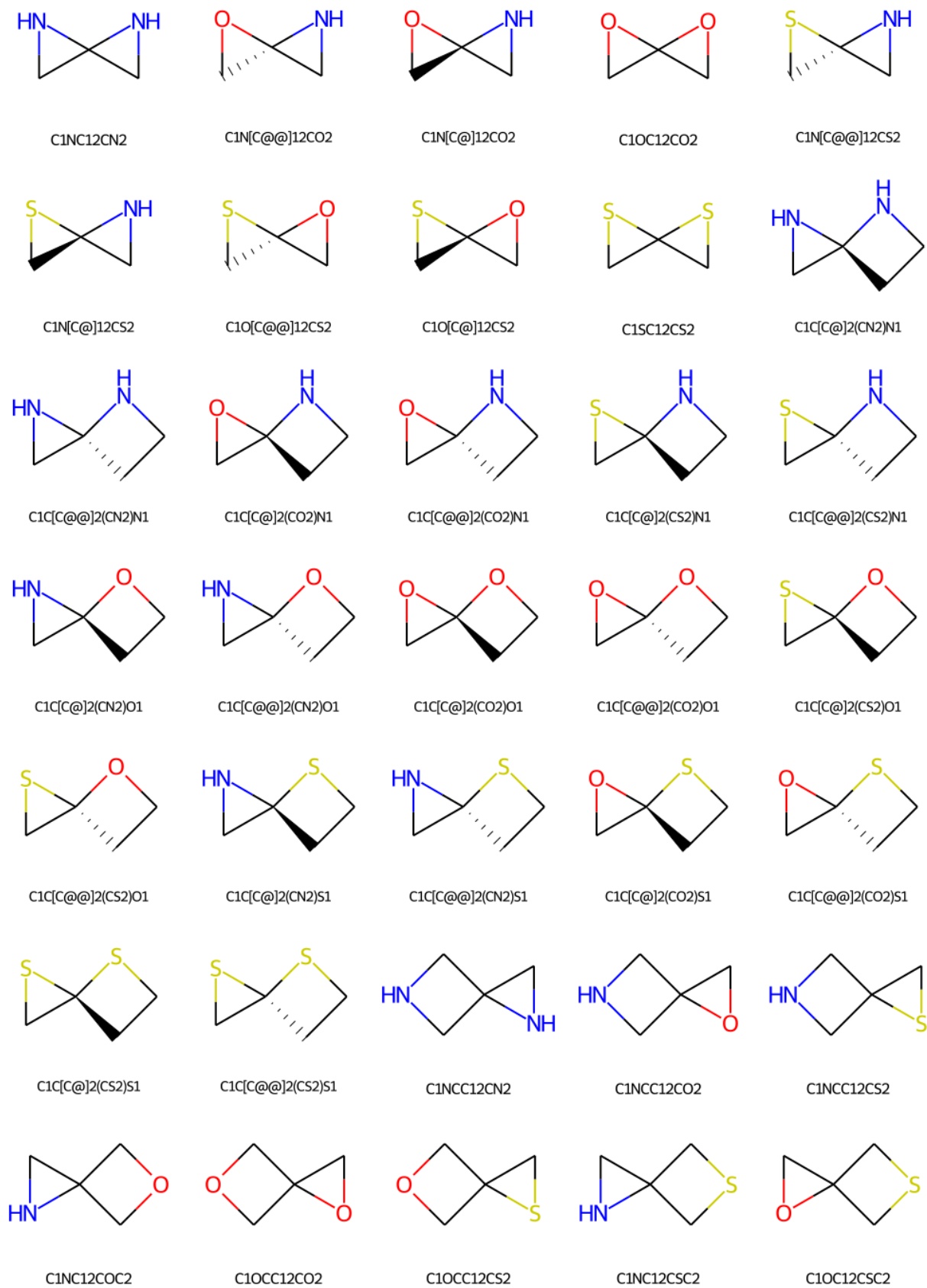
771	C1C[C@@]2(CS1)CSCS2	5/5	2,2996	177,9945
772	C1C[C@]2(CS1)CSCS2	5/5	2,2996	177,9945
773	C1NC[C@]2(CSCS2)N1	5/5	0,2705	162,0285
774	C1NC[C@@]2(CSCS2)N1	5/5	0,2705	162,0285
775	C1NC[C@]2(CSCS2)O1	5/5	0,6975	163,0126
776	C1NC[C@@]2(CSCS2)O1	5/5	0,6975	163,0126
777	C1NC[C@]2(CSCS2)S1	5/5	1,4141	178,9897
778	C1NC[C@@]2(CSCS2)S1	5/5	1,4141	178,9897
779	C1N[C@]2(CO1)CSCS2	5/5	0,6975	163,0126
780	C1N[C@@]2(CO1)CSCS2	5/5	0,6975	163,0126
781	C1OC[C@]2(CSCS2)O1	5/5	1,1245	163,9966
782	C1OC[C@@]2(CSCS2)O1	5/5	1,1245	163,9966
783	C1OC[C@]2(CSCS2)S1	5/5	1,8411	179,9737
784	C1OC[C@@]2(CSCS2)S1	5/5	1,8411	179,9737
785	C1N[C@]2(CS1)CSCS2	5/5	1,4141	178,9897
786	C1N[C@@]2(CS1)CSCS2	5/5	1,4141	178,9897
787	C1O[C@]2(CS1)CSCS2	5/5	1,8411	179,9737
788	C1O[C@@]2(CS1)CSCS2	5/5	1,8411	179,9737
789	C1SCC2(CSCS2)S1	5/5	2,5577	195,9509
790	C1CNC2(C1)NCCN2	5/5	-0,7836	127,1109
791	C1COC2(C1)NCCN2	5/5	-0,3566	128,0950
792	C1CSC2(C1)NCCN2	5/5	0,3600	144,0721
793	C1CC2(CN1)NCCN2	5/5	-1,1312	127,1109
794	C1CNC2(CCOC2)N1	5/5	-0,7042	128,0950
795	C1CNC2(CCSC2)N1	5/5	0,0124	144,0721
796	C1CNC2(CNCN2)N1	5/5	-2,0167	128,1062
797	C1CNC2(CNCO2)N1	5/5	-1,5897	129,0902
798	C1CNC2(CNCS2)N1	5/5	-0,8731	145,0674
799	C1CNC2(COCN2)N1	5/5	-1,5897	129,0902
800	C1CNC2(COCO2)N1	5/5	-1,1627	130,0742
801	C1CNC2(COCS2)N1	5/5	-0,4461	146,0514
802	C1CNC2(CSCN2)N1	5/5	-0,8731	145,0674
803	C1CNC2(CSCO2)N1	5/5	-0,4461	146,0514
804	C1CNC2(CSCS2)N1	5/5	0,2705	162,0285
805	C1CN[C@]2(C1)NCCO2	5/5	-0,3566	128,0950
806	C1CN[C@@]2(C1)NCCO2	5/5	-0,3566	128,0950
807	C1CO[C@]2(C1)NCCO2	5/5	0,0704	129,0790
808	C1CO[C@@]2(C1)NCCO2	5/5	0,0704	129,0790
809	C1CS[C@]2(C1)NCCO2	5/5	0,7870	145,0561
810	C1CS[C@@]2(C1)NCCO2	5/5	0,7870	145,0561
811	C1C[C@@]2(CN1)NCCO2	5/5	-0,7042	128,0950
812	C1C[C@]2(CN1)NCCO2	5/5	-0,7042	128,0950
813	C1CO[C@@]2(CCOC2)N1	5/5	-0,2772	129,0790

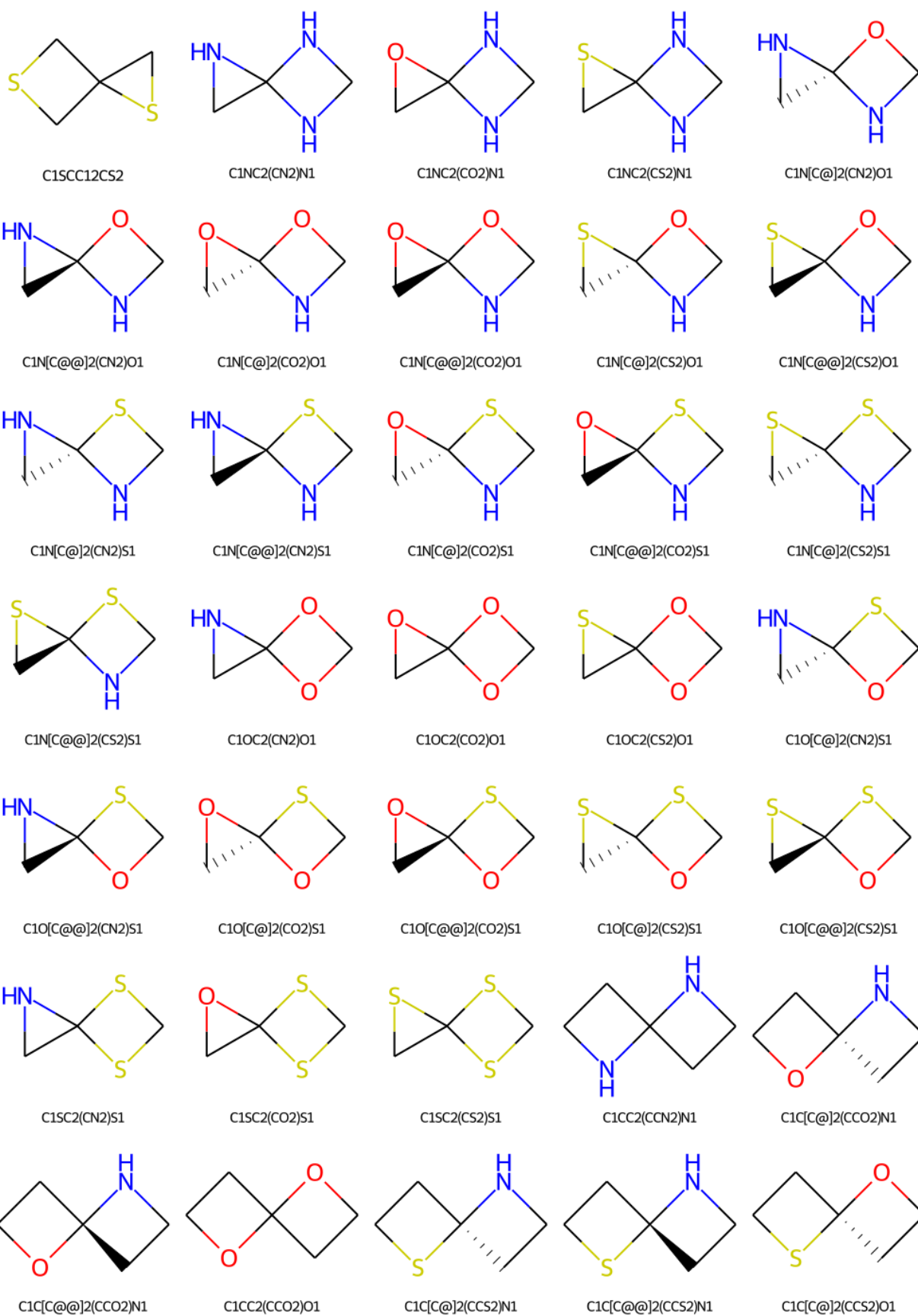
814	C1CO[C@]2(CCOC2)N1	5/5	-0,2772	129,0790
815	C1CO[C@@]2(CCSC2)N1	5/5	0,4394	145,0561
816	C1CO[C@]2(CCSC2)N1	5/5	0,4394	145,0561
817	C1CO[C@@]2(CNCN2)N1	5/5	-1,5897	129,0902
818	C1CO[C@]2(CNCN2)N1	5/5	-1,5897	129,0902
819	C1CO[C@@]2(CNCO2)N1	5/5	-1,1627	130,0742
820	C1CO[C@]2(CNCO2)N1	5/5	-1,1627	130,0742
821	C1CO[C@@]2(CNCS2)N1	5/5	-0,4461	146,0514
822	C1CO[C@]2(CNCS2)N1	5/5	-0,4461	146,0514
823	C1CO[C@@]2(COCN2)N1	5/5	-1,1627	130,0742
824	C1CO[C@]2(COCN2)N1	5/5	-1,1627	130,0742
825	C1CO[C@@]2(COCO2)N1	5/5	-0,7357	131,0582
826	C1CO[C@]2(COCO2)N1	5/5	-0,7357	131,0582
827	C1CO[C@@]2(COCS2)N1	5/5	-0,0191	147,0354
828	C1CO[C@]2(COCS2)N1	5/5	-0,0191	147,0354
829	C1CO[C@@]2(CSCN2)N1	5/5	-0,4461	146,0514
830	C1CO[C@]2(CSCN2)N1	5/5	-0,4461	146,0514
831	C1CO[C@@]2(CSCO2)N1	5/5	-0,0191	147,0354
832	C1CO[C@]2(CSCO2)N1	5/5	-0,0191	147,0354
833	C1CO[C@@]2(CSCS2)N1	5/5	0,6975	163,0126
834	C1CO[C@]2(CSCS2)N1	5/5	0,6975	163,0126
835	C1CN[C@]2(C1)NCCS2	5/5	0,3600	144,0721
836	C1CN[C@@]2(C1)NCCS2	5/5	0,3600	144,0721
837	C1CO[C@]2(C1)NCCS2	5/5	0,7870	145,0561
838	C1CO[C@@]2(C1)NCCS2	5/5	0,7870	145,0561
839	C1CS[C@]2(C1)NCCS2	5/5	1,5036	161,0333
840	C1CS[C@@]2(C1)NCCS2	5/5	1,5036	161,0333
841	C1C[C@@]2(CN1)NCCS2	5/5	0,0124	144,0721
842	C1C[C@]2(CN1)NCCS2	5/5	0,0124	144,0721
843	C1CS[C@@]2(CCOC2)N1	5/5	0,4394	145,0561
844	C1CS[C@]2(CCOC2)N1	5/5	0,4394	145,0561
845	C1CS[C@@]2(CCSC2)N1	5/5	1,1560	161,0333
846	C1CS[C@]2(CCSC2)N1	5/5	1,1560	161,0333
847	C1CS[C@@]2(CNCN2)N1	5/5	-0,8731	145,0674
848	C1CS[C@]2(CNCN2)N1	5/5	-0,8731	145,0674
849	C1CS[C@@]2(CNCO2)N1	5/5	-0,4461	146,0514
850	C1CS[C@]2(CNCO2)N1	5/5	-0,4461	146,0514
851	C1CS[C@@]2(CNCS2)N1	5/5	0,2705	162,0285
852	C1CS[C@]2(CNCS2)N1	5/5	0,2705	162,0285
853	C1CS[C@@]2(COCN2)N1	5/5	-0,4461	146,0514
854	C1CS[C@]2(COCN2)N1	5/5	-0,4461	146,0514
855	C1CS[C@@]2(COCO2)N1	5/5	-0,0191	147,0354
856	C1CS[C@]2(COCO2)N1	5/5	-0,0191	147,0354

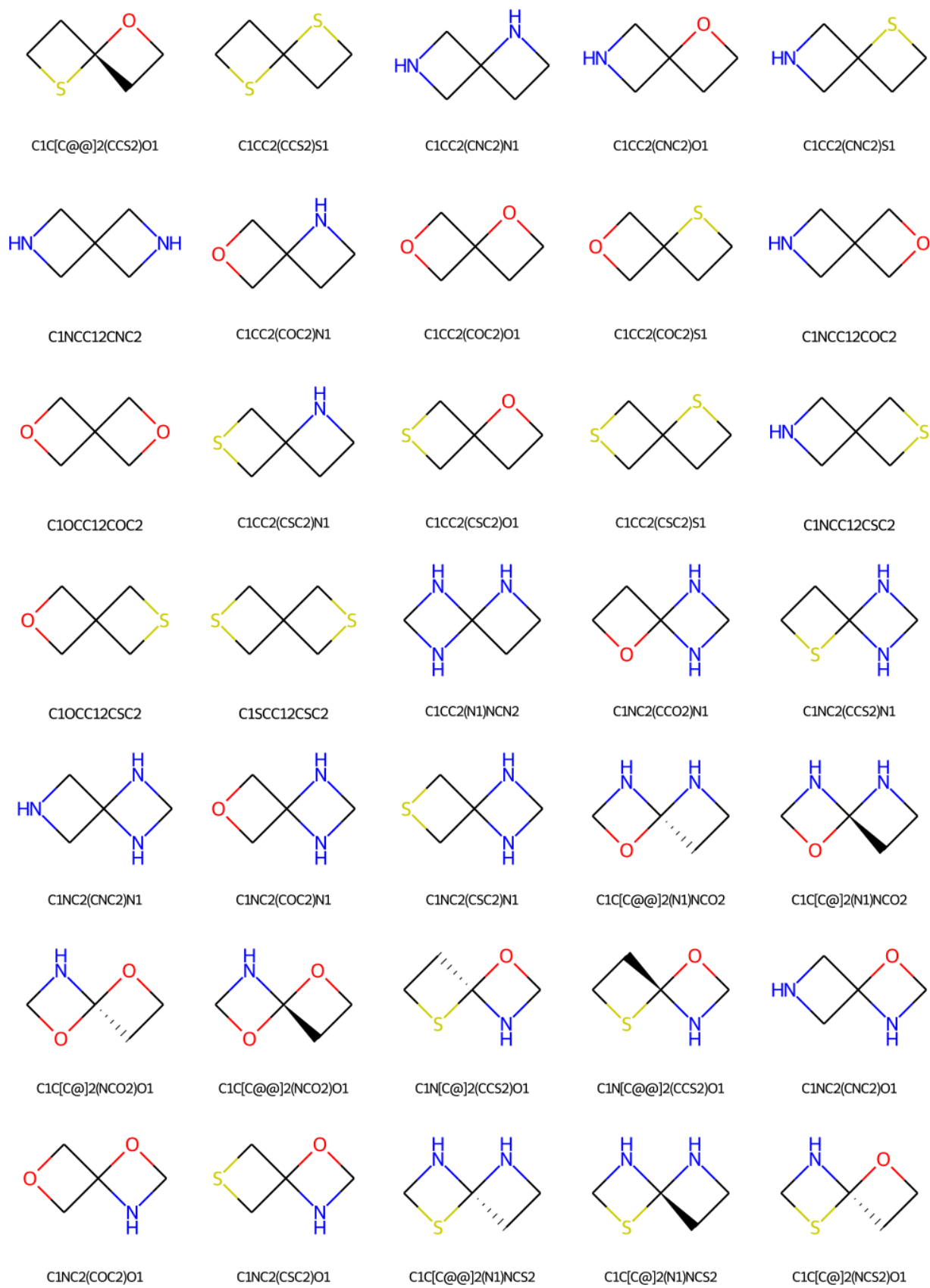
857	C1CS[C@@]2(COCS2)N1	5/5	0,6975	163,0126
858	C1CS[C@]2(COCS2)N1	5/5	0,6975	163,0126
859	C1CS[C@@]2(CSCN2)N1	5/5	0,2705	162,0285
860	C1CS[C@]2(CSCN2)N1	5/5	0,2705	162,0285
861	C1CS[C@@]2(CSCO2)N1	5/5	0,6975	163,0126
862	C1CS[C@]2(CSCO2)N1	5/5	0,6975	163,0126
863	C1CS[C@@]2(CSCS2)N1	5/5	1,4141	178,9897
864	C1CS[C@]2(CSCS2)N1	5/5	1,4141	178,9897
865	C1CNC2(C1)OCCO2	5/5	0,0704	129,0790
866	C1COC2(C1)OCCO2	5/5	0,4974	130,0630
867	C1CSC2(C1)OCCO2	5/5	1,2140	146,0402
868	C1CC2(CN1)OCCO2	5/5	-0,2772	129,0790
869	C1CC2(CO1)OCCO2	5/5	0,1498	130,0630
870	C1COC2(CCSC2)O1	5/5	0,8664	146,0402
871	C1NCC2(N1)OCCO2	5/5	-1,1627	130,0742
872	C1COC2(CNCO2)O1	5/5	-0,7357	131,0582
873	C1COC2(CNCS2)O1	5/5	-0,0191	147,0354
874	C1NC2(CO1)OCCO2	5/5	-0,7357	131,0582
875	C1COC2(COCO2)O1	5/5	-0,3087	132,0423
876	C1COC2(COCS2)O1	5/5	0,4079	148,0194
877	C1COC2(CSCN2)O1	5/5	-0,0191	147,0354
878	C1COC2(CSCO2)O1	5/5	0,4079	148,0194
879	C1COC2(CSCS2)O1	5/5	1,1245	163,9966
880	C1CN[C@]2(C1)OCCS2	5/5	0,7870	145,0561
881	C1CN[C@@]2(C1)OCCS2	5/5	0,7870	145,0561
882	C1CO[C@]2(C1)OCCS2	5/5	1,2140	146,0402
883	C1CO[C@@]2(C1)OCCS2	5/5	1,2140	146,0402
884	C1CS[C@]2(C1)OCCS2	5/5	1,9306	162,0173
885	C1CS[C@@]2(C1)OCCS2	5/5	1,9306	162,0173
886	C1C[C@@]2(CN1)OCCS2	5/5	0,4394	145,0561
887	C1C[C@]2(CN1)OCCS2	5/5	0,4394	145,0561
888	C1C[C@@]2(CO1)OCCS2	5/5	0,8664	146,0402
889	C1C[C@]2(CO1)OCCS2	5/5	0,8664	146,0402
890	C1CS[C@@]2(CCSC2)O1	5/5	1,5830	162,0173
891	C1CS[C@]2(CCSC2)O1	5/5	1,5830	162,0173
892	C1NC[C@@]2(N1)OCCS2	5/5	-0,4461	146,0514
893	C1NC[C@]2(N1)OCCS2	5/5	-0,4461	146,0514
894	C1CS[C@@]2(CNCO2)O1	5/5	-0,0191	147,0354
895	C1CS[C@]2(CNCO2)O1	5/5	-0,0191	147,0354
896	C1CS[C@@]2(CNCS2)O1	5/5	0,6975	163,0126
897	C1CS[C@]2(CNCS2)O1	5/5	0,6975	163,0126
898	C1N[C@]2(CO1)OCCS2	5/5	-0,0191	147,0354
899	C1N[C@@]2(CO1)OCCS2	5/5	-0,0191	147,0354

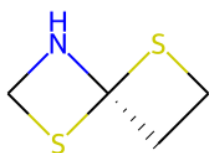
900	C1CS[C@@]2(COCO2)O1	5/5	0,4079	148,0194
901	C1CS[C@]2(COCO2)O1	5/5	0,4079	148,0194
902	C1CS[C@@]2(COCS2)O1	5/5	1,1245	163,9966
903	C1CS[C@]2(COCS2)O1	5/5	1,1245	163,9966
904	C1CS[C@@]2(CSCN2)O1	5/5	0,6975	163,0126
905	C1CS[C@]2(CSCN2)O1	5/5	0,6975	163,0126
906	C1CS[C@@]2(CSCO2)O1	5/5	1,1245	163,9966
907	C1CS[C@]2(CSCO2)O1	5/5	1,1245	163,9966
908	C1CS[C@@]2(CSCS2)O1	5/5	1,8411	179,9737
909	C1CS[C@]2(CSCS2)O1	5/5	1,8411	179,9737
910	C1CNC2(C1)SCCS2	5/5	1,5036	161,0333
911	C1COC2(C1)SCCS2	5/5	1,9306	162,0173
912	C1CSC2(C1)SCCS2	5/5	2,6472	177,9945
913	C1CC2(CN1)SCCS2	5/5	1,1560	161,0333
914	C1CC2(CO1)SCCS2	5/5	1,5830	162,0173
915	C1CC2(CS1)SCCS2	5/5	2,2996	177,9945
916	C1NCC2(N1)SCCS2	5/5	0,2705	162,0285
917	C1NCC2(O1)SCCS2	5/5	0,6975	163,0126
918	C1CSC2(CNCS2)S1	5/5	1,4141	178,9897
919	C1NC2(CO1)SCCS2	5/5	0,6975	163,0126
920	C1OCC2(O1)SCCS2	5/5	1,1245	163,9966
921	C1CSC2(COCS2)S1	5/5	1,8411	179,9737
922	C1NC2(CS1)SCCS2	5/5	1,4141	178,9897
923	C1OC2(CS1)SCCS2	5/5	1,8411	179,9737
924	C1CSC2(CSCS2)S1	5/5	2,5577	195,9509

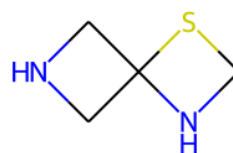
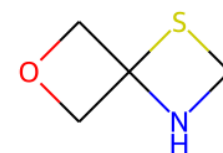
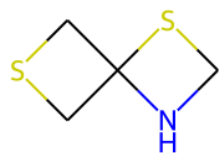
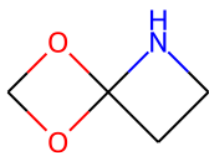
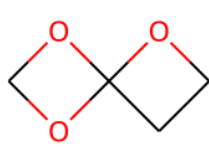
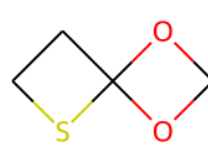
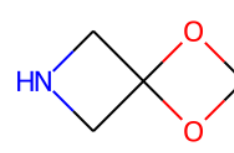
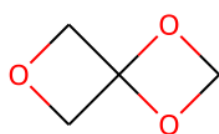
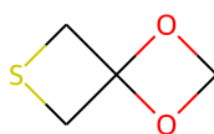
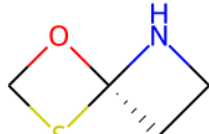
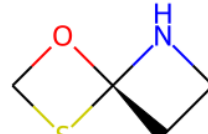
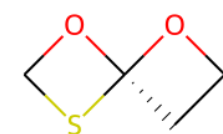
Додаток 3. Зображення згенерованих спіроциклів до 4-х атомів у циклі

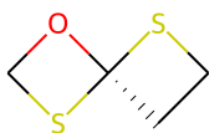


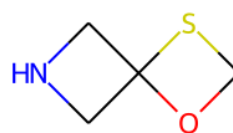
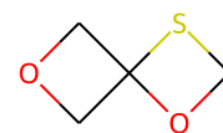
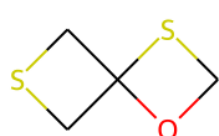
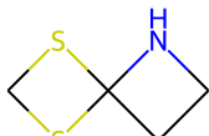
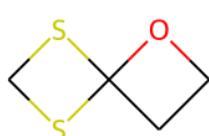


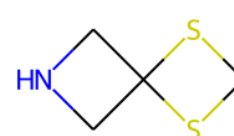



C1[C@@]2(NCS2)O1

C1[C@]2(NCS2)S1

C1[C@@]2(NCS2)S1

C1NC2(CNC2)S1

C1NC2(COC2)S1

C1NC2(CSC2)S1

C1CC2(N1)OCO2

C1CC2(O1)OCO2

C1OC2(CCS2)O1

C1OC2(CNC2)O1

C1OC2(COC2)O1

C1OC2(CSC2)O1

C1[C@@]2(N1)OCS2

C1[C@]2(N1)OCS2

C1[C@@]2(O1)OCS2

C1[C@@]2(O1)OCS2

C1[C@]2(OCS2)S1

C1[C@@]2(OCS2)S1

C1OC2(CNC2)S1

C1OC2(COC2)S1

C1OC2(CSC2)S1

C1CC2(N1)SCS2

C1CC2(O1)SCS2

C1CC2(S1)SCS2

C1SC2(CNC2)S1

C1SC2(COC2)S1

C1SC2(CSC2)S1

Додаток 4. Таблиця результатів пошуку на Reaxys

№	SMILES	Співпадіння	Статі
1	<chem>C1CC2(CN2)S1</chem>	2	0
2	<chem>C1NC12CSC2</chem>	2	3
3	<chem>C1CC2(CS2)N1</chem>	9	5
4	<chem>C1NCC12CS2</chem>	2	2
5	<chem>C1CC2(CCS2)N1</chem>	4	2
6	<chem>C1CC2(CSC2)N1</chem>	5	8
7	<chem>C1CC2(CNC2)S1</chem>	72	48
8	<chem>C1NCC12CSC2</chem>	344	174
9	<chem>C1CSC2(C1)CN2</chem>	13	0
10	<chem>C1CC2(CN2)CS1</chem>	1	1
11	<chem>C1CNC2(C1)CS2</chem>	2	2
12	<chem>C1CC2(CN1)CS2</chem>	0	0
13	<chem>C1CSC2(C1)CCN2</chem>	1	0
14	<chem>C1CC2(CCSC2)N1</chem>	7	2
15	<chem>C1CSC2(C1)CNC2</chem>	96	18
16	<chem>C1CC2(CNC2)CS1</chem>	21	13
17	<chem>C1CNC2(C1)CCS2</chem>	94	20
18	<chem>C1CNC2(C1)CSC2</chem>	9	4
19	<chem>C1CC2(CCS2)CN1</chem>	2	4
20	<chem>C1CC2(CN1)CSC2</chem>	28	19
21	<chem>C1CNC2(C1)CCCS2</chem>	29	12
22	<chem>C1CNC2(C1)CCSC2</chem>	34	18
23	<chem>C1CSC2(C1)CCNC2</chem>	214	35
24	<chem>C1CC2(CCSC2)CN1</chem>	471	195