

- A. Khandwala, M. Leibowitz // *J. Med. Chem.* – 1984. – Vol.27. – P. 121–125. 19. Polovkovych S. *Synthetic Approaches in Obtaining Novel Biologically Active Quinones* / S. Polovkovych et al. // *RES J PHARM BIOL CHEM SCI.* – 2013. – Vol.4, Is.2. – P. 128–144. 20. Armitage B. *Peptide nucleic acid (PNA)/DNA hybrid duplexes: intercalation by an internally linked anthraquinone* / B. Armitage, T. Koch, H. Frydenlund1, G. B. Schuster // *Nucleic Acids Research.* – 1998. – Vol.26, No.3. – P. 715–720. 21. Breslin D. T. *Anthraquinone Photocleavage Structure Determines Its Mode of Binding to DNA and the Cleavage Chemistry Observed* / D. T. Breslin, J. E. Coury, J. R. Anderson, L. McFail-Isom, Y. Kan, L. D. Williams, L. A. Bottomley, G. B. Schuster // *J. Am. Chem. Soc.* – 1997. – Vol. 119. – P. 5043–5044. 22. Geronikaki A. *Computer-aided predictions for medicinal chemistry via Internet* / A. Geronikaki, D. Druzhilovsky, A. Zakharov, V. Poroikov // *SAR QSAR Environ Res.* – 2008. – Vol.19. – P.27–38. 23. Lagunin A. *Multi-targeted natural products evaluation based on biological activity prediction with PASS* / A. Lagunin, D. Filimonov, V. Poroikov // *Curr Pharm Des.* – 2010. – Vol.16. – P.1703–1717. 24. Poroikov V. V. *Robustness of biological activity spectra predicting by computer program PASS for non-congeneric sets of chemical compounds* / V. V. Poroikov // *J Chem Inform Comput Sci.* – 2000. – Vol.40. – P.1349–1355. 25. <http://www.ibm.msk.ru/PASS> (accessed August 2009). 26. Allen C. F.H. *2,3-Dimethylantraquinone* / C.F. H. Allen, A. Bell // *Organic Syntheses Coll.* – 1955. – Vol.3. – P.310.

УДК 547-304.9-32-304.2

Ю. А. Думанська, А. В. Кудрінецька, Х. Б. Болібрух, Ю. І. Шах,
М. С. Слесарчук, І. А. Паранчук, А. І. Кархут, С. В. Половкович
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології

СИНТЕЗ НОВИХ ТРИЦИКЛІЧНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ НА ОСНОВІ 1,4-НАФТОХІНОНІВ ТА АЗОМЕТИНІВ α -АМІНОКИСЛОТ

© Думанська Ю. А., Кудрінецька А. В., Болібрух Х. Б., Шах Ю. І.,
Слесарчук М. С., Паранчук І. А., Кархут А. І., Половкович С. В., 2014

Проведено реакцію 1,3-диполярного циклоприсднання між похідними 1,4-нафтохінону та азометинами α -амінокислот і було встановлено нові гетероциклічні сполуки. Визначена імовірність прояву біологічної активності синтезованих сполук за допомогою програми PASS.

Ключові слова: 1,4-нафтохінон, гетероциклічні сполуки, азометини α -амінокислот, протиракові агенти, лікоподібний, реакції 1,3-диполярного циклоприсднання.

Interaction between 1,4-naphthoquinone derivatives and α -amino azomethines was carried out by 1,3-dipolar cycloaddition and set a number of new heterocyclic compounds. Using computer system PASS opportunity of displaying biological activity of the synthesized compounds was established.

Key words: 1,4-naphthoquinone, heterocyclic compounds, azomethines of α -amino acids, anticancer agents, drugs-like, 1,3-dypolar cycloaddition reactions.

Актуальність роботи. Незважаючи на стрімкий розвиток сучасної синтетичної хімії, фармацевтичний ринок України і світу потребує нових ефективних лікарських засобів для лікування хвороб різного генезу. Наведене потребує безперервного поповнення та вдосконалення

препаратів для лікування патологічних станів, що передбачає розвиток синтетичної хімії, а саме у напрямку синтезу нових біологічно активних сполук.

Пошук нових біологічно активних речовин в ряду похідних 1,4- нафтохінону ведеться протягом багатьох років, як за кордоном, так і в Україні. За цей час було встановлено, що значна кількість похідних 1,4-нафтохінону, зокрема гетероциклічних, проявляє бактерицидну, фунгіцидну, антибіотичну дію. Також виявлені похідні з протівірусною, антималярійною, протитуберкульозною, антиоксидантною та протипухлинною активністю. Багато похідних хінонів становлять групу природних сполук: барвники, пігменти, антибіотики, вітаміни та інші біологічно активні речовини [1–4].

Звичайно, це лише невелика частина того, чим цікаві гетероцикли. Варто було б також згадати про видатне значення гетероциклів у дихальному процесі і консервації енергії, фотосинтезі, виробництві пестицидів, термостійких полімерів, аналітичних реагентів та багато інших практично важливих матеріалів. Останніми роками із гетероциклами тісно пов'язана нова бурхливо прогресуюча галузь науки – супрамолекулярна хімія, що досліджує закономірності самоорганізації молекул та їх розпізнавання одна одною.

Велика частина цих сполук використовується як лікарські препарати або як вихідні речовини для їх синтезу. Саме завдяки гетероциклічним сполукам безперервно поповнюється арсенал синтетичних лікарських засобів.

Перспективним науковим напрямком сучасної органічної та фармацевтичної хімії є спрямований синтез та дослідження різноманітних властивостей нових гетероциклічних сполук на основі 1,4-нафтохінону..

Поєднання в одній молекулі хіноїдного та гетероциклічного фрагментів є перспективним напрямком досліджень в органічній хімії. Актуальною є розробка методу побудови спряженого з хіноїдним фрагментом одного чи декількох гетероциклічних кілець, оскільки більшість лігандів для біологічних мішеней є сполуками гетероциклічної будови. Це призведе до утворення нових гетероциклічних систем на основі 1,4-нафтохінону – потенційних біологічно активних речовин.

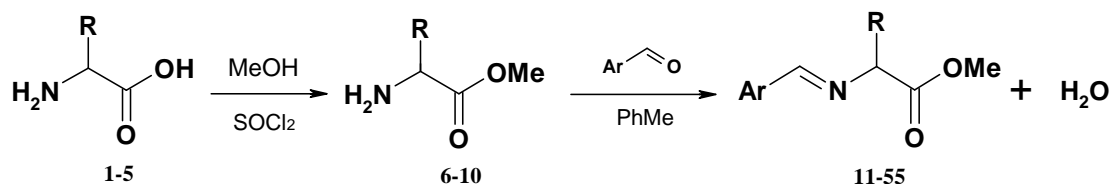
Мета роботи. Метою роботи є синтез нових гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону та пошук можливих шляхів їх практичного використання.

Основна частина. У роботі було поставлено завдання отримати гетероциклічні хіноїдні системи, як вихідні будівельні блоки для подальшого конструювання на їх основі лікоподібних молекул. Виконати це завдання вдалось за реакцією 1,3- дипольного [3 +2]-циклоприєднання, шляхом взаємодії відповідних азометинів α -амінокислот з молекулами 1,4-нафтохінону в толуолі, в присутності ацетату срібла та основи. Цільовий продукт одержували трьома стадіями.

Першою стадією було одержання метилових естерів α -амінокислот [6-10] у метанолі, у присутності тіоніл хлориду (використовується як водовідбірний агент). Естери дають змогу уникнути полімеризації амінокислот під час синтезу азометинів.

Подальшою стадією був синтез азометинів [11-55], що проводився в толуені з азеотропною відгонкою води, що утворюється в результаті реакції.

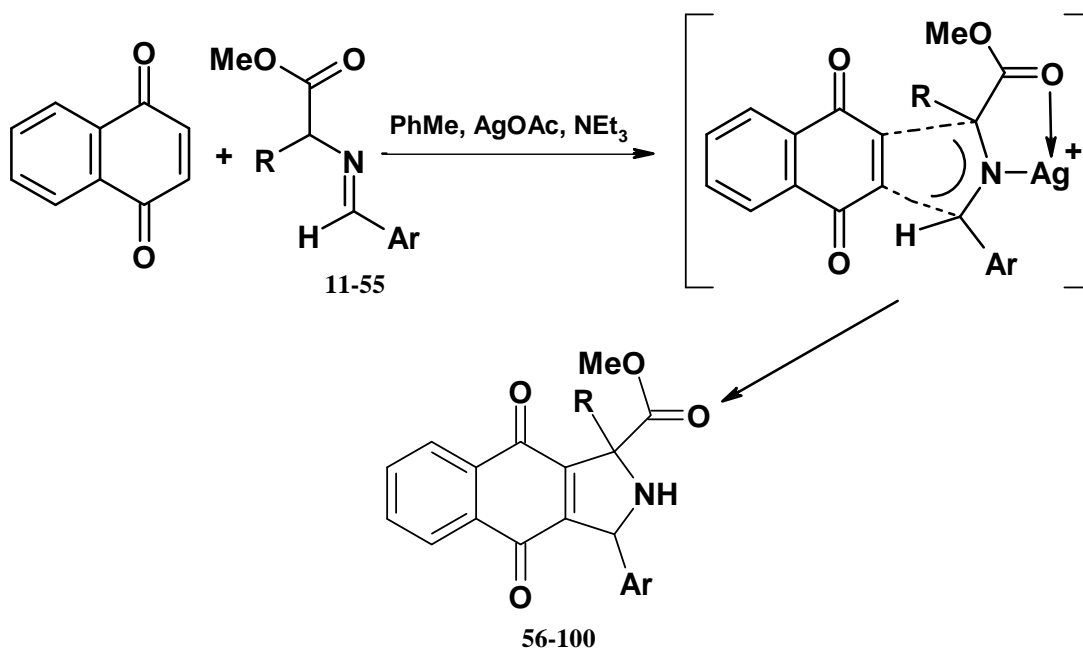
Схема 1



На третій стадії, шляхом реакції 1,3-дипольного циклоприєднання одержаних з попередньої стадії азометинів α -амінокислот [11-55] з молекулами 1,4-нафтохінону в середовищі толуолу, в присутності ацетату срібла та триетиламіну, проводили одержання цільового продукту. Під час

роботи було одержано ряд хінонвмісних конденсованих гетероциклічних сполук з фрагментом заміщеного піролу.

Схема 2



№	Ar	R	№	Ar	R
56	Ph	H	79	3,5-Bu ₂ -4-HO-C ₆ H ₂	CH ₂ CHMe ₂
57	Ph	Me	80	3,5-Bu ₂ -4-HO-C ₆ H ₂	CH(Me)Et
58	Ph	CHMe ₂	81	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄	H
59	Ph	CH ₂ CHMe ₂	82	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄	Me
60	Ph	CH(Me)Et	83	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄	CH
61	4-MeO-C ₆ H ₄	H	84	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄	CH ₂ CHMe ₂
62	4-MeO-C ₆ H ₄	Me	85	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄	CH
63	4-MeO-C ₆ H ₄	CH	86	4-F-C ₆ H ₄	H
64	4-MeO-C ₆ H ₄	CH	87	4-F-C ₆ H ₄	Me
65	4-MeO-C ₆ H ₄	C	88	4-F-C ₆ H ₄	CH
66	3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃	H	89	4-F-C ₆ H ₄	CH
67	3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃	Me	90	4-F-C ₆ H ₄	CH
68	3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃	CH	91	4-Cl-C ₆ H ₄	H
69	3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃	CH	92	4-Cl-C ₆ H ₄	Me
70	3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃	C	93	4-Cl-C ₆ H ₄	CH
71	3-EtO-4-HO-C ₆ H ₃	H	94	4-Cl-C ₆ H ₄	CH
72	3-EtO-4-HO-C ₆ H ₃	Me	95	4-Cl-C ₆ H ₄	CH
73	3-EtO-4-HO-C ₆ H ₃	CH	96	4-Br-C ₆ H ₄	H
74	3-EtO-4-HO-C ₆ H ₃	CH	97	4-Br-C ₆ H ₄	Me
75	3-EtO-4-HO-C ₆ H ₃	C	98	4-Br-C ₆ H ₄	CH
76	3,5-Bu ₂ -4-HO-C ₆ H ₂	H	99	4-Br-C ₆ H ₄	CH
77	3,5-Bu ₂ -4-HO-C ₆ H ₂	Me	100	4-Br-C ₆ H ₄	CH
78	3,5-Bu ₂ -4-HO-C ₆ H ₂	CH			

З метою прогнозування біологічної активності створеної комбінаторної бібліотеки похідних 1,4-хінонів, яка дає можливість підібрати біологічні мішені, було проведено ліганд-спрямований віртуальний скринінг за допомогою програми PASS [5–9].

Оскільки система PASS дає змогу здійснити прогноз за структурною формулою речовини, і може бути виконаний вже на стадії планування синтезу.

Для синтезованих речовин **56-100** було проведено комп'ютерний біологічний скринінг за програмою PASS. Результати, які було отримано, сформовано в діаграми, які відображають активності, згруповані за певними ознаками. Основні результати прогнозування біологічної активності, що визначені для певних класів синтезованих сполук, наведено у таблиці; виділено типи прогнозованої активності для сполук, що підтвердили результати прогнозу активності *in vitro*.

Розрахункові активності за програмою PASS для сполук 56– 100

Сполука	P_a	P_i	Активність
56	0,830	0,002	Antibiotic Glycopeptide-like
	0,765	0,023	CYP2H substrate
	0,717	0,023	Antineoplastic
59	0,799	0,036	CYP2C12 substrate
	0,756	0,019	Membrane permeability inhibitor
	0,731	0,004	Antibiotic Glycopeptide-like
64	0,758	0,019	Membrane permeability inhibitor
	0,771	0,043	CYP2C12 substrate
66	0,757	0,024	CYP2H substrate
	0,708	0,035	Membrane permeability inhibitor
68	0,733	0,039	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor)inhibitor
	0,710	0,035	Membrane permeability inhibitor
	0,708	0,034	CYP2H substrate
77	0,730	0,030	CYP2H substrate
	0,710	0,051	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
87	0,722	0,030	Membrane permeability inhibitor
98	0,820	0,007	Membrane permeability inhibitor
	0,730	0,007	Cholesterol antagonist
	0,719	0,054	CYP2C12 substrate

У результаті проведеного скринінгу було встановлено, що частина сполук показала високу імовірність прояву протибактеріальної активності (сполуки **56** і **59** належать до класу глікопептидних антибіотиків, дія яких полягає у пригніченні пептидоглікану – основного складника клітинної стінки бактерії, що є життєвоважливим для їх виживання). Сполуки **59, 66, 68, 87** можуть мати кардіопротекторні властивості (у разі реперфузійних порушень патологічних станів серця (таких як ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда та у разі інших серцево-судинних захворювань), в мітохондріях утворюються пори (МРТР – mitochondria permeability transition pore), що сприяє розбухання мітохондрій і спричиняє деенергізацію серцевої тканини, а це є причиною порушень скоротливої активності міокарда)).

Поруч з дослідженням механізмів проникності мітохондріальних мембран, залежних від утворення МРТР, увагу привертають специфічні білки родини UCP (uncoupling proteins), що є у

внутрішній мембрані мітохондрій і опосередковують протонну проникність мітохондріальних мембран. відомі припущення, що білки UCP здійснюють захисну функцію від вільних радикалів, які є дуже шкідливими і прискорюють процеси старіння.

Сполуки **56**, **64**, **68**, **77**, **98** також можуть мати антималярійні, протиракові та гепатопротекторні властивості. Феномен індукції цитохромів P-450 є найважливішою складовою адаптивної відповіді на чужорідні з'єднання, що попадають у клітину. Це приводить до посилення детоксифікаційної функції організму із подальшим виведенням ксенобіотика.

Як видно з наведених вище даних таблиці, деякі прогнозовані активності притаманні для більшості синтезованих сполук. Поява таких залежностей може свідчити про те, що їх спричиняє наявність певної окремої групи, а загальна будова сполуки.

Проведений аналіз попередньої біологічної активності виділив низку потенційних антибактеріальних, протизапальних, антиоксидантних тощо засобів. Окремо варто зазначити потенційну протипухлинну активність речовин.

Отже, отримані результати ґрунтовно доводять змістовність синтезу отриманих сполук, а також необхідність подальшого вивчення кожного класу синтезованих речовин.

Експериментальна частина. Спектри ^1H ЯМР записані на спектрометрі “Varian XL-400”, “Bruker WP- 200” (хімічні зсуви ^1H виражені в δ -шкалі відносно внутрішнього стандарту – тетраметилсилану, а інтегральні інтенсивності відповідають зробленим віднесенням). Елементний аналіз виконаний на стандартній апаратурі для мікроаналізу. Контроль за перебігом реакції та індивідуальністю речовин здійснювали методом ТШХ на пластинках “Sil ufol UV-254”. При визначенні температури плавлення сполук поправку на виступаючий стовпчик ртуті не проводили.

Методики одержання

4,9-Діоксо-3-феніл-2,3,4,9,-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метилового естеру (56)

В 5 мл толуена розчиняємо 0,5 г (0,0056 моль) метилового естера гліцину і 0,6 мл (0,6249г; 0,0059 моль) бензальдегіда. Нагріваємо суміш і кип'ятимо протягом години з насадкою Діна-Старка. Суміш охолоджуємо, далі, без виділення продукту, додаємо по краплях триетиламіну та 0,4716 г (0,003 моль) 1,4-нафтохінону. Нагріваємо і кип'ятимо протягом 3 годин. Утворюється суміш буро-коричневого кольору. Далі суміш охолоджуємо, відфільтровуємо і промиваємо водою.

Одержаний осад – 4,9-Діоксо-3-феніл-2,3,4,9,-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер **56** висушуємо, кристалізуємо з толуолу.

^1H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ , ppm: 8,01-7,91 (m, 2H, 2CH -аром.); 7,84-7,76 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,56-7,51 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,29 (t, J=7,43; 7,68 Hz, 2H, 2CH-аром.); 7,25-7,19 (m, 1H, CH-аром.); 5,82 (d, J=4,05 Hz, 1H, CH); 5,34 (d, J=4,05 Hz, 1H, CH); 3,94 (s, 3H, OCH₃); 4,17 (s, 1H, NH); 3,70 (s, 1H, OCH₃). Вихід: 75 %. $T_{\text{пл.}}$ – 195-196⁰С. Обчислено C₂₀H₁₇NO₄, %: C=71,63; H=5,11; N=4,18; O=19,08. Знайдено C₂₀H₁₇NO₄, %: C=71,4; H=5,4; N=4,3.

За аналогічною методикою були одержані:

1-Метил-4,9-діоксо-3-феніл-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (57)

^1H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ , ppm: 8,02-7,89 (m, 2H, 2CH -аром.); 7,83-7,73 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,47 (dd, J= 2,07; 7,68 Hz, 2H, 2CH -аром.); 7,30-7,19 (m, 3H, 3CH -аром.); 5,63 (s, 1H, CH); 4,23 (s, 1H, NH); 3,70 (s, 3H, OCH₃); 1,67 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃). Вихід: 67 %. $T_{\text{пл.}}$ –197-198⁰С. Обчислено C₂₀H₁₅NO₄, %: C=72,06; H=4,54; N=4,20; O=19,20. Знайдено C₂₀H₁₅NO₄, %: C=72,01; H=4,74; N=4,25.

1-(1-Ізопропіл)-4,9-діоксо-3-феніл-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (58)

^1H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ , ppm: 8,03 (dd, J = 1,45; 7,85 Hz, 1H, C H-arom.); 7,91 (dd, J=1,45; 7,85 Hz, 1H, CH-arom.); 7,82-7,72 (m, 2H, 2CH-arom.); 7,45 (d, J=7,68 Hz, 2H, 2CH-arom.); 7,30 (t, J=7,43; 7,68 Hz, 2H, 2CH-arom.); 7,25-7,19 (m, 1H, CH-arom.); 5,61 (s, 1H, CH); 4,23 (s, 1H, NH); 3,68 (s, 3H, OCH₃); 2,55-2,42 (m, 1H, CH); 0,90 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃); 0,75 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃). Вихід: 61 %. $T_{\text{пл.}}$ – 202-203⁰C. Обчислено C₂₁H₁₇NO₄, %: C=72.61; H=4.93; O=18.42. Знайдено C₂₁H₁₇NO₄, %: C= 72.41; H=4,97.

1-(3-Ізобутил)-4,9-діоксо-3-феніл-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (59)

^1H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ , ppm: 8,02-7,98 (m, 1H, CH-arom.); 7,96-7,90 (m, 1H, CH-arom.); 7,83-7,77 (m, 2H, 2CH-arom.); 7,52 (d, J=7,68 Hz, 2H, 2CH-arom.); 7,30-7,19 (m, 3H, 3CH-arom.); 5,61 (s, 1H, CH); 4,23 (s, 1H, NH); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 1,79-1,63 (m, 3H, CHCH₂); 0,91 (d, J=11,72 Hz, 6H, 2CH₃). Вихід: 63 %. $T_{\text{пл.}}$ – 219-220⁰C. Обчислено C₂₁H₁₇NO₄, %: C=72.61, H=4.93, N=4.03, O=18.42. Знайдено C₂₁H₁₇NO₄, %: C=72.32, H=4.95, N=4.01.

1-(2-Ізобутил)-4,9-діоксо-3-феніл-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (60)

^1H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ , ppm: 8,05-8,01 (m, 1H, CH-arom.); 7,93-7,89 (m, 1H, CH-arom.); 7,83-7,77 (m, 2H, 2CH-arom.); 7,44 (d, J=7,68 Hz, 2H, 2CH-arom.); 7,31 (t, J=7,43; 7,68 Hz, 2H, 2CH-arom.); 7,25-7,20 (m, 1H, CH-arom.); 5,59 (s, 1H, CH); 4,23 (s, 1H, NH); 3,68 (s, 3H, OCH₃); 2,20-2,08 (m, 1H, CH); 1,84-1,56 (m, 2H, CH₂); 0,97 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃); 0,90 (t, J=11,72; 7,50 Hz, 3H, CH₃). Вихід: 63,5 %. $T_{\text{пл.}}$ – 216-217⁰C. Обчислено C₂₁H₁₇NO₄, %: C=72.61; H=4.93; N=4.03; O=18.42. Знайдено C₂₁H₁₇NO₄, %: C=72.41; H=4.90; N=4.01.

3-(4-Метилфеніл)-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (61)

^1H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ , ppm: 8,01-7,91 (m, 2H, 2CH-arom.); 7,83-7,77 (m, 2H, 2CH-arom.); 7,21 (d, J=8,42 Hz, 2H, 2CH-arom.); 6,82 (d, J=8,42 Hz, 2H, 2CH-arom.); 5,76 (d, J=4,05 Hz, 1H, CH-arom.); 5,34 (d, J=4,05 Hz, 1H, CH-arom.); 4,17 (s, 1H, NH); 3,71 (d, J=7,30 Hz, 6H, 2OCH₃). Вихід: 64 %. $T_{\text{пл.}}$ – 221-222⁰C. Обчислено C₂₁H₁₇NO₄, %: C=72.61; H=4.93; N=4.03; O=18.42. Знайдено C₂₁H₁₇NO₄, %: C=72.41; H=4.89; N=4.02.

1-Метил-3-(4-метилфеніл)-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (62)

^1H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ , ppm: 8,00-7,89 (m, 2H, 2CH-arom.); 7,83-7,73 (m, 2H, 2CH-arom.); 7,36 (d, J=8,42 Hz, 2H, 2CH-arom.); 6,79 (d, J=8,42 Hz, 2H, 2CH-arom.); 5,56 (s, 1H, CH-arom.); 4,23 (s, 1H, NH); 3,71 (d, J=7,30 Hz, 6H, 2OCH₃); 1,67 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃). Вихід: 68 %. $T_{\text{пл.}}$ – 200-201⁰C. Обчислено C₂₂H₁₉NO₄, %: C=73.12; H=5.30; N=3.88; O=17.71. Знайдено C₂₂H₁₉NO₄, %: C=73.14; H=5.20; N=3.86.

1-ізопропіл-3-(4-метилфеніл)-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндол-1-карбонової кислоти метиловий естер (63)

^1H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ , ppm: 8,05-8,01 (m, 1H, C H-arom.); 7,93-7,89 (m, 1H, C H-arom.); 7,82-7,72 (m, 2H, 2CH-arom.); 7,40 (d, J=8,42 Hz, 2H, 2CH-arom.); 6,82 (d, J=8,42 Hz, 2H, 2CH-arom.); 5,53 (s, 1H, CH-arom.); 4,23 (s, 1H, NH); 3,70 (d, J=7,30 Hz, 6H, 2OCH₃); 0,90 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃); 0,75 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃). Вихід: 68 %. $T_{\text{пл.}}$ – 209-210⁰C. Обчислено C₂₂H₁₉NO₄, %: C=73.12; H=5.30; N=3.88; O=17.71. Знайдено C₂₂H₁₉NO₄, %: C=73.11; H=5.60; N=3.90.

3-Ізобутил-3-(4-метилфеніл)-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (64)

^1H ЯМР (300 MHz, DM SO-d6) δ , ppm: 8,03 -7,98 (m, 1H, CH -аром.); 7,95- 7,90 (m, 1H, CH -аром.); 7,83-7,77 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,41 (d, J=8,42 Hz, 2H, 2CH-аром.); 6,80 (d, J=8,42 Hz, 2H, 2CH-аром.); 5,54 (s, 1H, CH -аром.); 4,23 (s, 1H, NH); 3,70 (d, J=7,30 Hz, 6H, 2O CH₃); 1,81- 1,63 (m, 3H, CHCH₂); 0,91 (d, J=11,72 Hz, 6H, 2CH₃). Вихід: 67 %. $T_{\text{пл.}}$ – 211-212⁰C.

Обчислено C₂₂H₁₉NO₄, %: C=73.12; H=5.30; N=3.88; O=17.71. Знайдено C₂₂H₁₉NO₄, %: C=73.14; H=5.54; N=3.92.

1-Ізобутил-3-(4-метилфеніл)-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо-ізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (65)

^1H ЯМР (300 MHz, DM SO-d6) δ , ppm: 8,06 -8,00 (m, 1H, CH -аром.); 7,93- 7,89 (m, 1H, CH -аром.); 7,82-7,77 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,41 (d, J=8,42 Hz, 2H, 2CH-аром.); 6,83 (d, J=8,42 Hz, 2H, 2CH-аром.); 5,54 (s, 1H, CH -аром.); 4,23 (s, 1H, NH); 3,70 (d, J=7,30 Hz, 6H, 2O CH₃); 2,21-2,09 (m, 1H, CH); 1,84-1,48 (m, 2H, CH₂); 0,97 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃); 0,90 (t, J=7,50; 11,72 Hz, 3H, CH₃). Вихід: 63 %. $T_{\text{пл.}}$ – 234- 235⁰C. Обчислено C₂₂H₁₉NO₄, %: C=73.12 ; H=5.3 0; N =3.88; O=1 7.71. Знайдено C₂₂H₁₉NO₄, %: C=73.09; H=5.32; N=3.78.

3-(3,4-Диметилфеніл)-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (66)

^1H ЯМР (300 MHz, DMS O-d6) δ , ppm: 8,01-7,91 (m, 2H, 2CH -аром.); 7,83-7,76 (m, 2H, 2CH-аром.); 6,97-6,88 (m, 3H, 3CH-аром.); 5,77 (d, J=4,05 Hz, 1H, CH-аром.); 5,35 (d, J=4,05 Hz, 1H, CH-аром.); 4,17 (s, 1H, NH); 3,79 (s, 3H, OCH₃); 3,73 (s, 3H, OCH₃); 3,70 (s, 3H, OCH₃). Вихід: 69 %. $T_{\text{пл.}}$ – 230-231⁰C. Обчислено C₂₂H₁₉NO₄, %: C=73.12; H= 5.30; N=3. 88; O= 17.71. Знайдено C₂₂H₁₉NO₄, %: C=72.98; H=5.31; N=3.77.

3-(3,4-Диметилфеніл)-1-метил-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (67)

^1H ЯМР (300 MHz, DMS O-d6) δ , ppm: 8,02-7,89 (m, 2H, 2CH -аром.); 7,83-7,73 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,04 (dd, J=2,50; 8,42 Hz, 1H, CH-аром.); 6,90 (d, J=2,50 Hz, 1H, CH-аром.); 6,88 (d, J=8,42 Hz, 1H, CH-аром.); 5,57 (s, 1H, CH-аром.); 4,23 (s, 1H, NH); 3,79 (s, 3H, OCH₃); 3,73 (s, 3H, OCH₃); 3,70 (s, 3H, OCH₃). Вихід: 72 %. $T_{\text{пл.}}$ – 237-238⁰C. Обчислено C₂₃H₂₁NO₄, %: C =73.58; H=5.64; N=3.73; O=17.05. Знайдено C₂₃H₂₁NO₄, %: C=73.61; H=5.66; N=3.75.

3-(3,4-Диметилфеніл)-1-ізопропіл-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо-ізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (68)

^1H ЯМР (300 MHz, DM SO-d6) δ , ppm: 8,03 (dd, J=1,45 ; 7,85 Hz, 1H, CH -аром.); 7,91 (dd, J=1,45; 7,85 Hz, 1H, CH -аром.); 7,82- 7,72 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,05 (dd, J=2,50; 8,42 Hz, 1H, CH -аром.); 6,90 (d, J=8,42 Hz, 2H, 2CH -аром.); 5,55 (s, 1H, CH-аром.); 4,23 (s, 1H, NH); 3,70 (s, 3H, OCH₃); 3,73 (s, 3H, OCH₃); 3,68 (s, 3H, OCH₃); 2,44-2,30 (m, 1H, CH); 0,90 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃); 0,75 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃). Вихід: 71 %. $T_{\text{пл.}}$ – 239- 240⁰C. Обчислено C₂₃H₂₁NO₄, %: C=73.58; H=5.64; N=3.73; O=17.05. Знайдено C₂₃H₂₁NO₄, %: C=73.59; H=5.65; N=3.69.

3-(3,4-Диметилфеніл)-3-ізобутил-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо-ізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (69)

^1H ЯМР (300 MHz, DM SO-d6) δ , ppm: 8,03 -7,98 (m, 1H, CH -аром.); 7,96- 7,90 (m, 1H, CH -аром.); 7,84-7,76 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,05 (d, J=8,42 Hz, 1H, CH-аром.); 6,93 (s, 1H, CH-аром.); 6,88 (d, J=8,42 Hz, 2H, 2CH-аром.); 5,55 (s, 1H, CH-аром.); 4,23 (s, 1H, NH); 3,79 (s, 3H, OCH₃); 3,73 (s, 3H, OCH₃); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 1,83- 1,62 (m, 3H, CHCH₂); 0,91 (d, J=11,72 Hz, 6H, 2CH₃). Вихід: 70 %. $T_{\text{пл.}}$ – 241- 242⁰C. Обчислено C₂₃H₂₁NO₄, %: C=73.58; H=5.64 ; N= 3.73; O=1 7.05. Знайдено C₂₃H₂₁NO₄, %: C=73.60; H=5.68; N=3.89.

3-(3,4-Диметилфеніл)-1-ізобутил-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (70)

¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 8,05-8,00 (m, 1H, CH-аром.); 7,94-7,89 (m, 1H, C H-аром.); 7,84-7,76 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,05 (d, J=8,42 Hz, 1H, CH-аром.); 6,94 (s, 1H, CH-аром.); 6,89 (d, J=8,42 Hz, 1H, CH-аром.); 5,55 (s, 1H, CH-аром.); 4,23 (s, 1H, NH); 3,79 (s, 3H, OCH₃); 3,73 (s, 3H, OCH₃); 3,68 (s, 3H, OCH₃); 2,13-2,02 (m, 1H, CH); 1,84-1,48 (m, 2H, CH₂); 0,97 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃); 0,90 (t, J=7,50; 11,72 Hz, 3H, CH₃). Вихід: 69 %. T_{пл.} – 237-238⁰C. Обчислено C₂₃H₂₁NO₄, %: C=73.58; H=5.64; N=3.73; O=17.05. Знайдено C₂₃H₂₁NO₄, %: C=73.65; H=5.71; N=3.80.

3-(4-Етоксі-3-гідроксифеніл)-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (71)

¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 8,01-7,91 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,83-7,78 (m, 2H, 2CH-аром.); 6,80-6,76 (m, 3H, 3CH-аром.); 6,61 (s, 1H, NH); 5,72 (d, J=4,05 Hz, 1H, CH-аром.); 5,35 (d, J=4,05 Hz, 1H, CH-аром.); 4,12 (dd, J=6,96; 9,30 Hz, 2H, CH₂); 3,70 (s, 3H, OCH₃); 1,40 (t, J=6,96; 11,72 Hz, 3H, CH₃). Вихід: 72 %. T_{пл.} – 242-243⁰C. Обчислено C₂₁H₁₇NO₅, %: C=69.41; H=4.72; N=3.85; O=22.02. Знайдено C₂₁H₁₇NO₅, %: C=68.61; H=4.85; N=3.78.

3-(4-Етоксі-3-гідроксифеніл)-1-метил-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (72)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 8,00-7,89 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,83-7,73 (m, 2H, 2CH-аром.); 6,98 (dd, J=2,50; 8,39 Hz, 1H, CH-аром.); 6,75-6,72 (m, 2H, 2CH-аром.); 6,64 (s, 1H, NH); 5,52 (s, 1H, CH-аром.); 4,16-4,09 (m, 2H, CH₂); 3,70 (s, 3H, OCH₃); 1,66 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃); 1,40 (t, J=6,96; 11,72 Hz, 3H, CH₃). Вихід: 74 %. T_{пл.} > 250⁰C. Обчислено C₂₂H₁₉NO₅, %: C=70.02; H=5.07; N=3.71; O=21.20. Знайдено C₂₂H₁₉NO₅, %: C=68.92; H=5.05; N=3.76.

3-(4-Етоксі-3-гідроксифеніл)-1-ізопропіл-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (73)

¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 8,03 (dd, J=1,45; 7,85 Hz, 1H, CH-аром.); 7,91 (dd, J=1,45; 7,85 Hz, 1H, CH-аром.); 7,82-7,72 (m, 2H, 2CH-аром.); 6,91 (d, J=8,39 Hz, 1H, CH-аром.); 6,64 (s, 1H, NH); 5,49 (s, 1H, CH-аром.); 4,16-4,09 (m, 2H, CH₂); 3,70 (s, 3H, OCH₃); 2,44-2,30 (m, 1H, CH); 1,40 (t, J=6,96; 11,72 Hz, 3H, CH₃); 0,90 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃); 0,75 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃). Вихід: 70 %. T_{пл.} > 250⁰C. Обчислено C₂₂H₁₉NO₅, %: C=70.02; H=5.07; N=3.71; O=21.20. Знайдено C₂₂H₁₉NO₅, %: C=68.59; H=5.45; N=3.74.

3-(4-Етоксі-3-гідроксифеніл)-3-ізобутил-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (74)

¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 8,03-7,98 (m, 1H, CH-аром.); 7,96-7,90 (m, 1H, CH-аром.); 7,83-7,76 (m, 2H, 2CH-аром.); 6,91 (dd, J=2,50; 8,39 Hz, 1H, CH-аром.); 6,77-6,73 (m, 2H, 2CH-аром.); 6,64 (s, 1H, NH); 5,50 (s, 1H, CH-аром.); 4,16-4,09 (m, 2H, CH₂); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 1,79-1,62 (m, 3H, CH-CH₂); 1,40 (t, J=6,96; 11,72 Hz, 3H, CH₃); 0,91 (d, J=11,72 Hz, 6H, 2CH₃). Вихід: 73 %. T_{пл.} > 250⁰C. Обчислено C₂₂H₁₉NO₅, %: C=70.02; H=5.07; N=3.71; O=21.20. Знайдено C₂₂H₁₉NO₅, %: C=68.70; H=5.33; N=3.44.

3-(4-Етоксі-3-гідроксифеніл)-1-ізобутил-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (75)

¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 8,05-8,00 (m, 1H, CH-аром.); 7,94-7,89 (m, 1H, CH-аром.); 7,83-7,76 (m, 2H, 2CH-аром.); 6,93-6,89 (m, 1H, CH-аром.); 6,77-6,74 (m, 2H, 2CH-аром.); 6,64 (s, 1H, NH); 5,50 (s, 1H, CH-аром.); 4,16-4,09 (m, 2H, CH₂); 3,68 (s, 3H, OCH₃); 2,13-2,01 (m, 1H, CH); 1,84-1,48 (m, 2H, CH₂); 1,40 (t, J=6,96; 11,72 Hz, 3H, CH₃); 0,97 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃); 0,90 (t, J=7,50; 11,72 Hz, 3H, CH₃). Вихід: 66 %. T_{пл.} – 235-236⁰C. Обчислено C₂₂H₁₉NO₅, %: C=70.02; H=5.07; N=3.71; O=21.20. Знайдено C₂₂H₁₉NO₅, %: C=68.64; H=5.29; N=3.42.

3-(5-Бутил-4-гідрокси-3-бутилфеніл)-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (76)

^1H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ , ppm: 8,01-7,91 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,83-7,77 (m, 2H, 2CH-аром.); 6,71 (s, 2H, 2CH-аром.); 6,03 (s, 1H, NH); 5,62 (d, J=4,05 Hz, 1H, CH-аром.); 5,36 (d, J=4,05 Hz, 1H, CH-аром.); 3,70 (s, 3H, OCH₃); 2,50 (t, J=7,72; 13,86 Hz, 4H, 2CH₂); 1,69-1,59 (m, 4H, 2CH₂); 1,43-1,31 (m, 4H, 2CH₂); 0,94 (t, J=6,99; 11,72 Hz, 6H, 2CH₃). Вихід: 65 %. $T_{\text{пл}}$ – 230-231⁰C. Обчислено C₂₁H₁₇NO₆, %: C=66.49; H=4.52; N=3.69; O=25.30. Знайдено C₂₁H₁₇NO₆, %: C=66.51; H=4.49; N=3.55.

3-(5-Бутил-4-гідрокси-3-бутилфеніл)-1-метил-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (77)

^1H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ , ppm: 8,00-7,89 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,83-7,73 (m, 2H, 2CH-аром.); 6,68 (s, 2H, 2CH-аром.); 6,06 (s, 1H, NH); 5,42 (s, 2H, 2CH-аром.); 3,70 (s, 3H, OCH₃); 2,51 (t, J=7,72; 13,86 Hz, 4H, 2CH₂); 1,69-1,59 (m, 4H, 2CH₂); 1,43-1,31 (m, 4H, 2CH₂); 0,94 (t, J=6,99; 11,72 Hz, 6H, 2CH₃). Вихід: 63 %. $T_{\text{пл}}$ – 238-239⁰C. Обчислено C₂₃H₂₁NO₅, %: C=70.58; H=5.41; N=3.58; O=20.44. Знайдено C₂₃H₂₁NO₅, %: C=70.51; H=5.33; N=3.57.

3-(5-Бутил-4-гідрокси-3-бутилфеніл)-1-ізопропіл-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (78)

^1H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ , ppm: 8,03 (dd, J=1,45; 7,85 Hz, 1H, CH-аром.); 7,91 (dd, J=1,45; 7,85 Hz, 1H, CH-аром.); 7,82-7,72 (m, 2H, 2CH-аром.); 6,70 (s, 2H, 2CH-аром.); 6,06 (s, 1H, NH); 5,39 (s, 1H, CH); 3,68 (s, 3H, OCH₃); 2,51 (t, J=7,72; 13,86 Hz, 4H, 2CH₂); 2,38-2,24 (m, 1H, CH); 1,69-1,59 (m, 4H, 2CH₂); 1,43-1,31 (m, 4H, 2CH₂); 0,94 (t, J=6,99; 11,72 Hz, 6H, 2CH₃); 0,90 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃); 0,75 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃). Вихід: 67 %. $T_{\text{пл}}$ > 250⁰C. Обчислено C₂₂H₁₉NO₆, %: C=67.17; H=4.87; N=3.56; O=24.40. Знайдено C₂₂H₁₉NO₆, %: C=67.21; H=4.73; N=3.59.

3-(5-Бутил-4-гідрокси-3-бутилфеніл)-3-ізобутил-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (79)

^1H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ , ppm: 8,03-7,98 (m, 1H, CH-аром.); 7,96-7,90 (m, 1H, CH-аром.); 7,82-7,76 (m, 2H, 2CH-аром.); 6,71 (s, 2H, 2CH-аром.); 6,06 (s, 1H, NH); 5,40 (s, 1H, CH-аром.); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 2,50 (t, J=7,72; 13,86 Hz, 4H, 2CH₂); 1,99-1,67 (m, 3H, CH-CH₂); 1,69-1,59 (m, 4H, 2CH₂); 1,43-1,31 (m, 4H, 2CH₂); 0,94 (t, J=6,99; 11,72 Hz, 6H, 2CH₃); 0,91 (d, J=11,72 Hz, 6H, 2CH₃). Вихід: 65 %. $T_{\text{пл}}$ – 239-240⁰C. Обчислено C₂₂H₁₉NO₆, %: C=67.17; H=4.87; N=3.56; O=24.40. Знайдено C₂₂H₁₉NO₆, %: C=67.20; H=4.77; N=3.61.

3-(5-Бутил-4-гідрокси-3-бутилфеніл)-1-ізобутил-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (80)

^1H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ , ppm: 8,05-8,00 (m, 1H, CH-аром.); 7,94-7,89 (m, 1H, CH-аром.); 7,84-7,76 (m, 2H, 2CH-аром.); 6,70 (s, 2H, 2CH-аром.); 6,06 (s, 1H, NH); 5,39 (s, 1H, CH-аром.); 3,68 (s, 3H, OCH₃); 2,50 (t, J=7,72; 13,86 Hz, 4H, 2CH₂); 2,08-1,97 (m, 1H, CH); 1,84-1,71 (m, 2H, CH₂); 1,69-1,59 (m, 4H, 2CH₂); 1,43-1,31 (m, 4H, 2CH₂); 0,97 (t, J=6,90; 11,72 Hz, 3H, CH₃); 0,96-0,93 (m, 6H, 2CH₃); 0,91-0,87 (m, 3H, CH₃). Вихід: 71 %. $T_{\text{пл}}$ > 250⁰C. Обчислено C₂₂H₁₉NO₆, %: C=67.17; H=4.87; N=3.56; O=24.40. Знайдено C₂₂H₁₉NO₆, %: C=67.12; H=4.83; N=3.74.

3-[4-(Диметиламіно)феніл]-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (81)

^1H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ , ppm: 8,01-7,92 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,84-7,76 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,68 (d, J=5,57 Hz, 2H, 2CH-аром.); 7,16 (d, J=5,57 Hz, 2H, 2CH-аром.); 5,80 (d, J=4,05 Hz, 1H, CH-аром.); 5,32 (d, J=4,05 Hz, 1H, CH-аром.); 4,17 (s, 1H, NH); 3,70 (s, 3H, OCH₃); 3,49 (s, 6H, 2CH₃). Вихід: 69 %. $T_{\text{пл}}$ – 220-221⁰C. Обчислено C₂₁H₁₇NO₄, %: C=72.61; H=4.93; N=4.03; O=18.42. Знайдено C₂₁H₁₇NO₄, %: C=72.61; H=4.88; N=4.10.

3-[4-(Диметиламіно)феніл]-1-метил-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (82)

^1H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ , ppm: 8,00-7,91 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,83-7,73 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,67 (d, J=5,57 Hz, 2H, 2CH-аром.); 7,28 (d, J=5,57 Hz, 2H, 2CH-аром.); 5,60 (s, 1H, CH-аром.); 4,23 (s, 1H, NH); 3,70 (s, 3H, OCH₃); 3,49 (s, 6H, 2CH₃); 1,67 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃). Вихід: 70 %. $T_{\text{пл.}}$ – 224-225⁰C. Обчислено C₂₂H₁₉NO₄, %: C=73.12; H=5.30; N=3.88; O=17.71. Знайдено C₂₂H₁₉NO₄, %: C 73.15; H 5.35; N 3.79.

3-[4-(Диметиламіно)феніл]-1-ізопропіл-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (83)

^1H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ , ppm: 8,03 (dd, J=7,85; 1,45 Hz, 1H, CH-аром.); 7,91 (dd, J=7,85; 1,45 Hz, 1H, CH-аром.); 7,82-7,72 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,68 (d, J=5,57 Hz, 2H, 2CH-аром.); 7,30 (d, J=5,57 Hz, 2H, 2CH-аром.); 5,57 (s, 1H, CH); 4,23 (s, 1H, NH); 3,68 (s, 3H, OCH₃); 3,49 (s, 6H, CH₃); 2,56-2,41 (m, 1H, CH); 0,90 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃); 0,75 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃). Вихід: 67 %. $T_{\text{пл.}}$ – 229-230⁰C. Обчислено C₂₂H₁₉NO₄, %: C=73.12; H=5.30; N=3.88; O=17.71. Знайдено C₂₂H₁₉NO₄, %: C 73.10; H 5.25; N 3.76.

3-[4-(Диметиламіно)феніл]-3-ізобутил-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (84)

^1H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ , ppm: 8,02-7,99 (m, 1H, CH-аром.); 7,96-7,90 (m, 1H, CH-аром.); 7,84-7,76 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,68 (d, J=5,57 Hz, 2H, 2CH-аром.); 7,30 (d, J=5,57 Hz, 2H, 2CH-аром.); 5,58 (s, 1H, CH); 4,23 (s, 1H, NH); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 3,49 (s, 6H, 2CH₃); 1,83-1,63 (m, 3H, CH-CH₂); 0,91 (d, J=11,72 Hz, 6H, 2CH₃). Вихід: 65 %. $T_{\text{пл.}}$ – 233-234⁰C. Обчислено C₂₂H₁₉NO₄, %: C=73.12; H=5.30; N=3.88; O=17.71. Знайдено C₂₂H₁₉NO₄, %: C=73.13; H=5.29; N=3.72.

3-[4-(Диметиламіно)феніл]-1-ізобутил-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (85)

^1H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ , ppm: 8,05-8,00 (m, 1H, CH-аром.); 7,94-7,89 (m, 1H, CH-аром.); 7,84-7,76 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,68 (d, J=5,57 Hz, 2H, 2CH-аром.); 7,30 (d, J=5,57 Hz, 2H, 2CH-аром.); 5,57 (s, 1H, CH); 4,23 (s, 1H, NH); 3,68 (s, 3H, OCH₃); 3,49 (s, 6H, 2CH₃); 2,20-2,09 (m, 1H, CH); 1,84-1,48 (m, 2H, CH₂); 0,97 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃); 0,90 (t, J=7,50; 11,72 Hz, 3H, CH₃). Вихід: 65 %. $T_{\text{пл.}}$ > 250⁰C. Обчислено C₂₂H₁₉NO₄, %: C=73.12; H=5.30; N=3.88; O=17.71. Знайдено C₂₂H₁₉NO₄, %: C=73.13; H=5.29; N=3.72.

3-(4-Флуорофеніл)-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (86)

^1H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ , ppm: 8,01-7,92 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,84-7,76 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,44 (dd, J=8,65; 5,58 Hz, 2H, 2CH-аром.); 7,24-7,16 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,25-7,19 (m, 1H, CH-аром.); 5,77 (d, J=4,05 Hz, 1H, CH); 5,34 (d, J=4,05 Hz, 1H, CH); 4,17 (s, 1H, NH); 3,70 (s, 3H, OCH₃). Вихід: 71 %. $T_{\text{пл.}}$ > 250⁰C. Обчислено C₂₀H₁₄FNO₄, %: C=68.37; H=4.02; F=5.41; N=3.99; O=18.22. Знайдено C₂₀H₁₄FNO₄, %: C=68.41; H=4.12; F=5.38; N=3.97.

3-(4-Флуорофеніл)-1-метил-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (87)

^1H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ , ppm: 7,98 (dd, J=7,85; 1,45 Hz, 1H, CH-аром.); 7,93 (dd, J=7,85; 1,45 Hz, 1H, CH-аром.); 7,83-7,73 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,42-7,35 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,22-7,16 (m, 2H, 2CH-аром.); 5,57 (s, 1H, CH); 4,23 (s, 1H, NH); 3,70 (s, 3H, OCH₃); 1,67 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃). Вихід: 69 %. $T_{\text{пл.}}$ – 246-247⁰C. Обчислено C₂₀H₁₄FNO₄, %: C=69.04; H=4.41; F=5.20; N=3.83; O=17.52. Знайдено C₂₀H₁₄FNO₄, %: C=69.14; H=4.37; F=5.18; N=3.79.

3-(4-Флуорофеніл)-1-(1-ізопропіл)-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо-ізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (88)

¹H ЯМР (300 MHz, DM SO-d6) δ, ppm: 8,03 (dd, J=7,85; 1,45 Hz, 1H, CH-аром.); 7,91 (dd, J=7,85; 1,45 Hz, 1H, CH-аром.); 7,82-7,72 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,41-7,34 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,23-7,17 (m, 2H, 2CH-аром.); 5,55 (s, 1H, CH); 4,23 (s, 1H, NH); 3,68 (s, 3H, OCH₃); 2,56-2,41 (m, 1H, CH); 0,90 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃); 0,75 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃). Вихід: 69 %. T_{пл.} > 250 °C. Обчислено C₂₁H₁₆FNO₄, %: C=69.04; H=4.41; F=5.20; N=3.83; O=17.52. Знайдено C₂₁H₁₆FNO₄, %: C=69.14; H=4.35; F=5.18; N=3.78.

3-(4-Флуорофеніл)-1-(3-ізобутил)-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (89)

¹H ЯМР (300 MHz, DM SO-d6) δ, ppm: 8,04-7,98 (m, 1H, CH-аром.); 7,96-7,90 (m, 1H, CH-аром.); 7,84-7,76 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,46-7,39 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,23-7,17 (m, 2H, 2CH-аром.); 5,55 (s, 1H, CH); 4,23 (s, 1H, NH); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 1,79-1,63 (m, 1H, CH); 0,91 (d, J=11,72 Hz, 6H, 2CH₃). Вихід: 67 %. T_{пл.} – 236-237 °C. Обчислено C₂₁H₁₆FNO₄, %: C=69.04; H=4.41; F=5.20; N=3.83; O=17.52. Знайдено C₂₁H₁₆FNO₄, %: C=69.13; H=4.33; F=5.21; N=3.81.

3-(4-Флуорофеніл)-1-(1-ізобутил)-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (90)

¹H ЯМР (300 MHz, DM SO-d6) δ, ppm: 8,06-8,00 (m, 1H, CH-аром.); 7,94-7,88 (m, 1H, CH-аром.); 7,84-7,76 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,39-7,34 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,23-7,17 (m, 2H, 2CH-аром.); 5,55 (s, 1H, CH); 4,23 (s, 1H, NH); 3,68 (s, 3H, OCH₃); 2,21-2,08 (m, 1H, CH); 1,84-1,48 (m, 1H, CH); 0,97 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃); 0,90 (t, J=11,72; 7,50 Hz, 3H, CH₃). Вихід: 69 %. T_{пл.} > 250 °C. Обчислено C₂₁H₁₆FNO₄, %: C=69.04; H=4.41; F=5.20; N=3.83; O=17.52. Знайдено C₂₁H₁₆FNO₄, %: C=69.07; H=4.30; F=5.23; N=3.80.

3-(4-Хлорофеніл)-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (91)

¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d6) δ, ppm: 8,01-7,91 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,84-7,76 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,38-7,33 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,14 (d, J=8,40 Hz, 2H, 2CH-аром.); 5,80 (d, J=4,05 Hz, 1H, CH); 5,34 (d, J=4,05 Hz, 1H, CH); 4,17 (s, 1H, NH); 3,70 (s, 3H, OCH₃). Вихід: 71 %. T_{пл.} > 250 °C. Обчислено C₂₀H₁₄ClNO₄, %: C=65.31; H=3.84; Cl=9.64; N=3.81; O=17.40. Знайдено C₂₀H₁₄ClNO₄, %: C=65.34; H=3.82; Cl=9.61; N=3.79.

3-(4-Хлорофеніл)-1-метил-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо-ізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (92)

¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d6) δ, ppm: 8,00-7,91 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,83-7,73 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,36-7,27 (m, 4H, 4CH-аром.); 5,60 (s, 1H, CH); 4,23 (s, 1H, NH); 3,70 (s, 3H, OCH₃); 1,67 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃). Вихід: 68 %. T_{пл.} – 234-235 °C. Обчислено C₂₁H₁₆ClNO₄, %: C=66.06; H=4.22; Cl=9.29; N=3.67; O=16.76. Знайдено C₂₁H₁₆ClNO₄, %: C=66.09; H=4.29; Cl=9.25; N=3.71.

3-(4-Хлорофеніл)-1-(1-ізопропіл)-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо-ізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (93)

¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d6) δ, ppm: 8,03 (dd, J=7,85; 1,45 Hz, 1H, CH-аром.); 7,91 (dd, J=7,85; 1,45 Hz, 1H, CH-аром.); 7,82-7,72 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,41-7,36 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,30-7,26 (m, 2H, 2CH-аром.); 5,57 (s, 1H, CH); 4,23 (s, 1H, NH); 3,68 (s, 3H, OCH₃); 2,56-2,41 (m, 1H, CH); 0,90 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃); 0,75 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃). Вихід: 67 %. T_{пл.} – 237-238 °C. Обчислено C₂₁H₁₆ClNO₄, %: C=66.06; H=4.22; Cl=9.29; N=3.67; O=16.76. Знайдено C₂₁H₁₆ClNO₄, %: C=66.01; H=4.26; Cl=9.15; N=3.65.

3-(4-Хлорофеніл)-1-(3-ізобутил)-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (94)

¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 8,04-7,98 (m, 1H, CH -аром.); 7,96-7,90 (m, 1H, CH -аром.); 7,83-7,77 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,37-7,34 (m, 2H, 2CH -аром.); 7,30-7,26 (m, 2H, 2CH-аром.); 5,57 (s, 1H, CH); 4,23 (s, 1H, NH); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 1,79-1,63 (m, 3H, CHCH₂); 0,91 (d, J=11,72 Hz, 6H, 2CH₃). Вихід: 70 %. T_{пл.} > 250⁰C. Обчислено C₂₁H₁₆ClNO₄, %: C=66.06; H=4.22; Cl=9.29; N=3.67; O=16.76. Знайдено C₂₁H₁₆ClNO₄, %: C=66.16; H=4.19; Cl=9.18; N=3.63.

3-(4-Хлорофеніл)-1-(1-ізобутил)-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (95)

¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 8,05-8,00 (m, 1H, CH -аром.); 7,94-7,88 (m, 1H, CH -аром.); 7,83-7,77 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,40-7,36 (m, 2H, 2CH -аром.); 7,30-7,26 (m, 2H, 2CH-аром.); 5,57 (s, 1H, CH); 4,23 (s, 1H, NH); 3,68 (s, 3H, OCH₃); 2,22-2,08 (m, 1H, CH); 1,84-1,48 (m, 2H, CH₂); 0,97 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃); 0,90 (t, J=11,72; 7,50 Hz, 3H, CH₃). Вихід: 69 %. T_{пл.} > 250⁰C. Обчислено C₂₁H₁₆ClNO₄, %: C=66.06; H=4.22; Cl=9.29; N=3.67; O=16.76. Знайдено C₂₁H₁₆ClNO₄, %: C=66.07; H=4.24; Cl=9.32; N=3.61.

3-(4-Бромфеніл)-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (96)

¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 8,01-7,91 (m, 2H, 2CH -аром.); 7,83-7,77 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,53-7,49 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,32 (d, J=8,57 Hz, 2H, 2CH-аром.); 5,77 (d, J=4,05 Hz, 1H, CH); 5,34 (d, J=4,05 Hz, 1H, CH); 4,17 (s, 1H, NH); 3,70 (s, 3H, OCH₃). Вихід: 62 %. T_{пл.} > 250⁰C. Обчислено C₂₀H₁₄BrNO₄, %: C=58.27; H=3.42; Br=19.38; N=3.40; O=15.52. Знайдено C₂₀H₁₄BrNO₄, %: C=58.23; H=3.39; Br=19.39; N=3.42.

3-(4-Бромфеніл)-1-метил-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (97)

¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 8,00-7,91 (m, 2H, 2CH -аром.); 7,83-7,73 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,48 (d, J=8,57 Hz, 2H, 2CH-аром.); 7,24 (d, J=8,57 Hz, 2H, 2CH-аром.); 5,57 (s, 1H, CH); 4,23 (s, 1H, NH); 3,70 (s, 3H, OCH₃); 1,67 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃). Вихід: 64 %. T_{пл.} – 242-243⁰C. Обчислено C₂₁H₁₆BrNO₄, %: C=59.17; H=3.78; Br=18.74; N=3.29; O=15.01. Знайдено C₂₁H₁₆BrNO₄, %: C=59.21; H=3.79; Br=18.71; N=3.25.

3-(4-Бромфеніл)-1-(1-ізопропіл)-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (98)

¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 8,03 (dd, J=7,85; 1,45 Hz, 1H, CH -аром.); 7,91 (dd, J=7,85; 1,45 Hz, 1H, CH-аром.); 7,82-7,72 (m, 2H, 2CH -аром.); 7,49 (d, J=8,57 Hz, 2H, 2CH -аром.); 7,24 (d, J=8,57 Hz, 2H, 2CH-аром.); 5,54 (s, 1H, CH); 4,23 (s, 1H, NH); 3,68 (s, 3H, OCH₃); 2,56-2,41 (m, 1H, CH); 0,90 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃); 0,75 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃). Вихід: 65 %. T_{пл.} – 236-237⁰C. Обчислено C₂₁H₁₆BrNO₄, %: C=59.17; H=3.78; Br=18.74; N=3.29; O=15.01. Знайдено C₂₁H₁₆BrNO₄, %: C=59.18; H=3.76; Br=18.77; N=3.27.

3-(4-Бромфеніл)-1-(3-ізобутил)-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (99)

¹H ЯМР (300 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 8,03-7,98 (m, 1H, CH -аром.); 7,95-7,90 (m, 1H, CH -аром.); 7,83-7,77 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,49 (d, J=8,57 Hz, 2H, 2CH-аром.); 7,27 (d, J=8,57 Hz, 2H, 2CH-аром.); 5,55 (s, 1H, CH); 4,23 (s, 1H, NH); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 1,79-1,63 (m, 3H, CHCH₂); 0,91 (d, J=11,72 Hz, 6H, 2CH₃). Вихід: 62 %. T_{пл.} – 244-245⁰C. Обчислено C₂₁H₁₆BrNO₄, %: C=59.17; H=3.78; Br=18.74; N=3.29; O=15.01. Знайдено C₂₁H₁₆BrNO₄, %: C=59.15; H=3.71; Br=18.73; N=3.26.

3-(4-Бромобеніл)-1-(1-ізобутил)-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (100)

¹H ЯМР (300 MHz, DM SO-d₆) δ, ppm: 8,05-8,00 (m, 1H, CH -аром.); 7,94-7,88 (m, 1H, CH -аром.); 7,83-7,77 (m, 2H, 2CH-аром.); 7,49 (d, J=8,57 Hz, 2H, 2CH-аром.); 7,23 (d, J=8,57 Hz, 2H, 2CH-аром.); 5,54 (s, 1H, CH); 4,23 (s, 1H, NH); 3,68 (s, 3H, OCH₃); 2,21-2,08 (m, 1H, CH); 1,84-1,48 (m, 2H, CH₂); 0,97 (d, J=11,72 Hz, 3H, CH₃); 0,90 (t, J=11,72; 7,50 Hz, 3H, CH₃). Вихід: 63 %. T_{пл.} > 250⁰C. Обчислено C₂₁H₁₆BrNO₄, %: C=59.17; H=3.78; Br=18.74; N=3.29; O=15.01. Знайдено C₂₁H₁₆BrNO₄, %: C=59.12; H=3.77; Br=18.70; N=3.23.

Висновки. У роботі за допомогою аналізу літературних джерел визначено основні будівельні блоки для дизайну нових біологічно активних гетероциклічних сполук. Створено комбінаторну бібліотеку нових гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону. Проведено докінгові дослідження для визначення структур-лідерів та визначення напрямків оптимізації хімічних структур для підвищення біологічної активності. Розроблено методи одержання нових гетероциклічних похідних на основі 1,4-нафтохінону.

Робота виконана в межах Програми підтримки індивідуальних ініціатив стипендіатів Стипендіальної програми “Завтра.UA” Фонду Віктора Пінчука.

1. Izhaki I. Emodin – a secondary metabolite with multiple ecological function in higher plants // *New Phytolog* – 2002. – Vol.155. – P.205–217. 2. Barnard DL, Huffman JH, Morris JLB, Wood SG, Hughes BG, Sidwell RW. Evaluation of the antiviral activity of anthraquinones, anthrones and anthraquinone derivatives against human cytomegalovirus// *Antiviral Research*. – 1992. – Vol.17, № 1. – P.63–77. 3. Smith MT. Quinones as mutagens, carcinogens, and anticancer agents: introduction and overview// *J. Toxicol. Environ. Health*. – 1985. – Vol.16, № 5. – P.665–672. 4. Duc R, Vapek T, Soudek P, Schwitzguébel J-P. Accumulation and transformation of sulfonated aromatic compounds by *Rhubarb* cells (*Rheum palmatum*)// *International J. of Phytoremediation*. –1999. – Vol.1, № 3. – P.255–271. 5. Geronikaki A. Computer-aided predictions for medicinal chemistry via Internet / A. Geronikaki, D. Druzhilovsky, A. Zakharov, V. Poroikov // *SAR QSAR Environ Res*. – 2008. – Vol.19. – P.27–38. 6. Lagunin A. Multi-targeted natural products evaluation based on biological activity prediction with PASS / A. Lagunin, D. Filimonov, V. Poroikov // *Curr Pharm Des*. – 2010. – Vol.16. – P.1703–1717. 7. Poroikov V. V. Robustness of biological activity spectra predicting by computer program PASS for non-congeneric sets of chemical compounds / V. V. Poroikov // *J Chem Inform Comput Sci*. – 2000. – Vol.40. – P.1349–1355. 8. <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/> 9. <http://www.ibmh.msk.su/PASS>.