

Міністерство освіти і науки України  
Національний університет «Львівська політехніка»

На правах рукопису

**ЛЕНЬ ЮЛІЯ ТИМОФІЇВНА**

УДК: 574.655.6 + 547.368.3

**СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ S- ТА N- ВМІСНИХ  
ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНУ**

02.00.03 – органічна хімія

Дисертація на здобуття наукового ступеня  
кандидата хімічних наук

Науковий керівник  
доктор хімічних наук, професор  
Новіков В. П.

*Ідентичність усіх примірників  
дисертації*

**ЗАСВІДЧУЮ:**

*Вчений секретар спеціалізованої  
вченої ради Д 35.052.01*

**Буднітська О.Г.**



Львів – 2016

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ S-, N-ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	10
1.1. Реакції 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону з активними метиленовими сполуками.....	10
1.2. Підходи до синтезу гетероциклічної системи нафто[2,3-в]тіофен-4,9-діону.....	15
1.2.1. Реакції окислення похідних нафто[2,3-в]тіофену.....	16
1.2.2. Реакції внутрішньомолекулярної конденсації.....	17
1.3. Біологічна активність амінокислотних і гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону.....	20
1.4. Попередні дослідження цієї проблеми на кафедрі ТБСФБ.....	23
РОЗДІЛ 2. ОДЕРЖАННЯ 2-АМІНО-4,9-ДІОКСОНАФТО[2,3-В]ТІОФЕН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇЇ ПОХІДНИХ.....	30
2.1. Синтез 2-хлоро-3-( $\alpha$ -ціано- $\alpha$ -карбетокси)метил-1,4-нафтохінону.....	31
2.2. Синтез 2-аміно-3-карбетокси нафто[2,3-в]тіофен-4,9-діону.....	34
2.3. Одержання 2-аміно-4,9-діоксонафто[2,3-в]тіофен-3-карбонОВОЇ кислоти.....	37
2.4. Синтез 2-арил-4Н-нафто[2',3':4,5]тієно[2,3- <i>d</i> ][1,3]оксазин-4,5,10-трионів, 2-арилнафто[2',3':4,5]тієно[2,3- <i>d</i> ][1,3]піримідин-4,5,10(3 <i>H</i> )-трионів, 3-фенілнафто[2',3':4,5]тієно[2,3- <i>d</i> ][1,3]піримідин-2,4,5,10(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i> )-тетраону 5 та 2-тіоксо-2,3-дигідронафто[2',3':4,5]тієно[2,3- <i>d</i> ][1,3]піримідин-4,5,10(1 <i>H</i> )-триону.....	38
2.5. Короткі висновки.....	45
РОЗДІЛ 3. ОДЕРЖАННЯ ПОХІДНИХ 6,11-ДІОКСО-6,11-ДИГІДРОБЕНЗО[ <i>f</i> ]ПІРІДО[1,2- <i>a</i> ]ІНДОЛ-12-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ...	46

3.1. Синтез хлорангідриду 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[f]пірідо[1,2-a]індол-12-карбонової кислоти.....	47
3.2. Синтез амідних похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідро-бензо[f]пірідо[1,2-a]індол-12-карбонової кислоти.....	49
3.3. Синтез естерів 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[f]пірідо[1,2-a]індол-12-карбонової кислоти.....	50
3.4. Синтез аміносульфоокислотних похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[f]пірідо[1,2-a]індол-12-карбонової кислоти.....	51
3.5. Короткі висновки.....	53
РОЗДІЛ 4. БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ НОВИХ S-TA N- ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНУ.....	54
4.1. Комп'ютерний скринінг прогнозованої біологічної активності синтезованих сполук.....	54
4.2. Експериментальне дослідження антимікробної та фунгіцидної активності синтезованих сполук.....	67
4.2.1. Антимікробна активність одержаних похідних.....	67
4.2.2. Фунгіцидна активність синтезованих сполук.....	72
4.3. Дослідження рістрегулюючої дії синтезованих сполук.....	74
4.4. Молекулярний докінг у прогнозуванні біологічної активності.....	77
4.5. Короткі висновки.....	88
РОЗДІЛ 5. СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	89
5.1. Синтез 2-аміно-4,9-діоксонафто[2,3-в] тіофен-3-карбонової кислоти та її похідних.....	89
5.2. Синтез похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[f]пірідо[1,2-a]індол-12-карбонової кислоти.....	98
5.3. Біологічна активність одержаних сполук.....	112
ВИСНОВКИ.....	115
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	117
ДОДАТКИ.....	148

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

Ac	- ацетил
Ala	- аланін
Bu	- бутил
DMF`	- диметилформаїд
DMSO	- диметилсульфоксид
E.coli	- <i>Escherichia coli</i>
Et	- етил
i-Pr	- ізопропіл
MNA	- Multilevel Neighbourhoods of Atoms
Ph	- феніл
PASS	- Prediction of Activity Spectra for Substances
Pr	- пропіл
Ps.	- Pseudomonas
Pу	- піридин
St. aureus	- Staphylococcus aureus
St.	- Staphylococcus
Val	- валін
АТФ	- аденозинтрифосфат
ВЗМО	- вища зайнята молекулярна орбіталь
год	- година
д	- дублет
ДБ	- держбюджетна
дд	- дублет дублетів
ДНК	- дезоксирибонуклеїнова кислота
ДХНХ	- 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінон
ІЧ	- інфрачервоний

м	- мультиплет
МБСК	- мінімальна біостатична концентрація
МБЦК	- мінімальна біоцидна концентрація
Me	- метил
МО	- молекулярна орбіталь
МПА	- м'ясопептонний агар
МПК	- мінімальна пригнічуюча концентрація
м.ч.	- мільйонні частки
НВМО	- нижча вільна молекулярна орбіталь
ПМР	- протонний магнітний резонанс
ПФК	- поліфосфорна кислота
РНК	- рибонуклеїнова кислота
рис.	- рисунок
с	- синглет
сп.	- сполука
т	- триплет
табл.	- таблиця
$T_{пл.}$	- температура плавлення
ТШХ	- тонко-шарова хроматографія
хв	- хвилина
шс	- широкий синглет
ЯМР	- ядерний магнітний резонанс

## ВСТУП

**Актуальність теми.** В останні роки у науковому співтоваристві добре помітна нова хвиля зацікавленості класом хіноїдних сполук. Завдяки своїм унікальним властивостям хіноїдні сполуки знайшли широке застосування в різних галузях науки і техніки — в медицині, сільському господарстві, молекулярній електроніці, органічних напівпровідниках, комунікаційних пристроях тощо. Постійне зростання наукового інтересу до похідних 1,4-нафтохінону викликано їх високою реакційною здатністю і можливістю синтезу на їх основі нових різноманітних сполук з широким спектром біологічної активності. Останнім часом також різко зросла кількість досліджень стосовно різних аспектів хімії тіофену та його похідних. Важливе місце серед них посідають аміни тіофенового ряду і конденсовані системи на їх основі, оскільки багато похідних амінотіофенів знайшли застосування як лікарські препарати, хімічні засоби захисту рослин, напівпродукти синтезу барвників, у тонкому органічному синтезі.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є частиною фундаментальних досліджень кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології та науково-дослідних тем „Скринінг” (№ держреєстрації 0102U001199), „Хінон” (№ держреєстрації 0104U002315) та «Синтез та біологічна активність конденсованих та неконденсованих гетероциклічних похідних на основі хіноїдних сполук» (№ держреєстрації 0107U009418), що виконувалися у Національному університеті „Львівська політехніка” у 2007-2015р.р.

**Мета та задачі дослідження.** Розробка нових методів і ефективних препаративних методик синтезу гетероциклічних похідних 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону та похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти і пошук серед них речовин з біологічною активністю.

Для досягнення цієї мети необхідно виконати наступні завдання:

- провести комп'ютерне прогнозування за програмою PASS біологічної активності реальних і гіпотетичних хіноїдних сполук;

- розробити методи синтезу нових похідних 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-b]тіофен-4,9-діону;
- розробити методи синтезу нових похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти;
- розробити препаративно прості, зручні та ефективні препаративні методики синтезу нових гетероциклічних нафтохінонів;
- встановити фізико-хімічні характеристики нових синтезованих сполук;
- провести експериментальний біологічний скринінг одержаних сполук;
- провести *in silico* молекулярний докінг нового гетероциклічного похідного нафтохінону з максимальною прогнозованою протипухлинною активністю.

**Об'єкт дослідження:** реакції нуклеофільного заміщення, реакції гетероциклізації та біологічні властивості в ряду похідних 1.4-нафтохінону.

**Предмет дослідження:** нові похідні 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-b]-тіофен-4,9-діону та 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти.

**Методи дослідження:** органічний синтез, спектральні методи (ІЧ-, ЯМР-, мас-спектроскопії), елементний аналіз, ТШХ, біологічний скринінг.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У результаті проведених досліджень було вперше:

- розроблено нові методи синтезу нових похідних S- та N-вмісних гетероциклічних хіноїдних похідних;
- проведено цілеспрямований синтез нових конденсованих гетероциклічних похідних 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-b]тіофен-4,9-діону та 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти;
- спрогнозовано біологічну активність нових синтезованих гетероциклів;
- показано експериментально наявність у одержаних нових речовин різноманітної біологічної активності;
- проведено *in silico* молекулярний докінг гетероциклічного нафтохінону на протипухлинну активність;

- встановлено залежність між структурою синтезованих речовин та величиною активності їх біологічної дії.

**Практична цінність одержаних результатів.** Розроблено препаративно зручні і надійні методики синтезу 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону та 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти та доведено можливість їх використання як сполук-лідерів для одержання гетероциклічних нових похідних 1,4-нафтохінону.

Виявлено ряд біологічно активних S- та N- гетероциклічних похідних на основі 1,4-нафтохінону, серед яких є потенційні фунгіциди, бактерициди, регулятори росту рослин з вищою активністю та нижчою токсичністю порівняно з еталонами.

Фрагменти роботи впроваджено у навчальні та наукові процеси Національного університету «Львівська політехніка», Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Національного фармацевтичного університету (м. Харків), ДВНЗ «Державний хіміко-технологічний університет» (Дніпропетровськ) та Інститута органічної хімії НАН України (м. Київ) (акти впровадження від 19.02.2015 р., 09.03.2015 р., 16.06.2015 р., 24.07.2015 р. і 17.09.2015 р., відповідно).

**Особистий внесок здобувача.** Автором дисертаційної роботи було проведено літературний пошук та аналітична обробка наукової літератури, планування та здійснення синтезів, розроблено препаративні методики синтезу S- та N- гетероциклічних похідних на основі 1,4-нафтохінону, у встановленні фізико-хімічних констант та проведенні аналізу спектральних даних, квантово-хімічних розрахунків, встановленні будови синтезованих речовин. Постановка задачі, обговорення результатів дослідження та формулювання висновків проводились спільно з науковим керівником – д.х.н., проф. Новіковим В.П. та к.х.н, доц. Мусяновичем Р.Я. Дослідження протимікробної активності виконано сумісно з к.х.н., доц. О.З. Комаровською-Порохнявець. Аналіз результатів прогнозованих фармакологічних активностей програмою PASS Online та побудова консенсусних моделей кількісних співвідношень структура-активність програмою GUSAR



проведені спільно із д.б.н., проф. В.В. Поройковим та к.б.н., н.с. Тарасовою О.О. (Федеральна державна бюджетна наукова установа «Науково-дослідний інститут біомедичної хімії імені В.Н. Ореховича» РАМН, Москва, Росія).

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати роботи було представлено на III Всеукраїнській науково-практичній конференції «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2012), Національній науково-технічній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів», присвяченій 90-річчю кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» (м. Львів, 2013), міжнародній конференції «Літні наукові читання» (м. Київ, 2013), XXIII Українській конференції з органічної хімії, присвяченій 95-річчю Національної академії наук України (Чернівці, 2013), міжнародній конференції «Здобутки науки у 2014 році» (м. Київ, 2014), IV Українській конференції «Домбровські хімічні читання – 2015» (Чернівці, 2015), на International Scientific Congress «Modern Directions in Chemistry, Biology, Pharmacy and Biotechnology» (Львів, 2015) та XI міжнародній науково-практичній конференції da Rostim 2015 «Теорія, практика и перспективы применения биологически активных соединений в сельском хозяйстве (Сыктывкар, Россия, 2015).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 16 наукових праць, з яких 6 статей - у фахових виданнях, у тому числі 3 з них - в іноземних наукометричних виданнях, одна стаття – у збірнику статей та 9 робіт - у матеріалах і тезах конференцій.

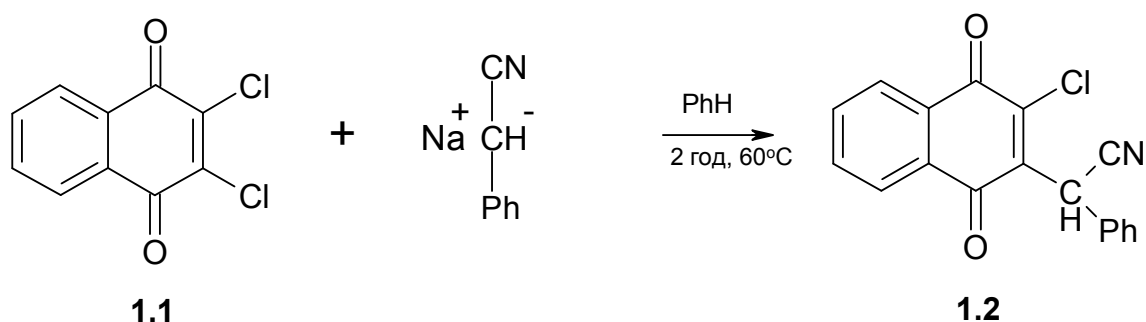
**РОЗДІЛ 1**  
**СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ**  
**S-, N-ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНУ**  
**(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

В оглядовій літературі по хімії хіноїдних сполук [1-20] хінонам, конденсованим із гетероциклами, приділяється відносно мало уваги. Зважаючи на те, що дані класи речовин привертають увагу як цікаві сполуки для препаративної органічної хімії, з одного боку, і як потенційні біологічно активні речовини, з іншого, виникає потреба зробити стислий огляд опублікованих даних по цій тематиці, щоб систематизувати їх та виявити найбільш перспективні реагенти і методи для синтезу нових гетероциклічних хінонів, що становить головну мету цього дослідження.

**1. 1. Реакції 2,3-дихлоро-1,4 нафтохінону з активними метиленовими компонентами**

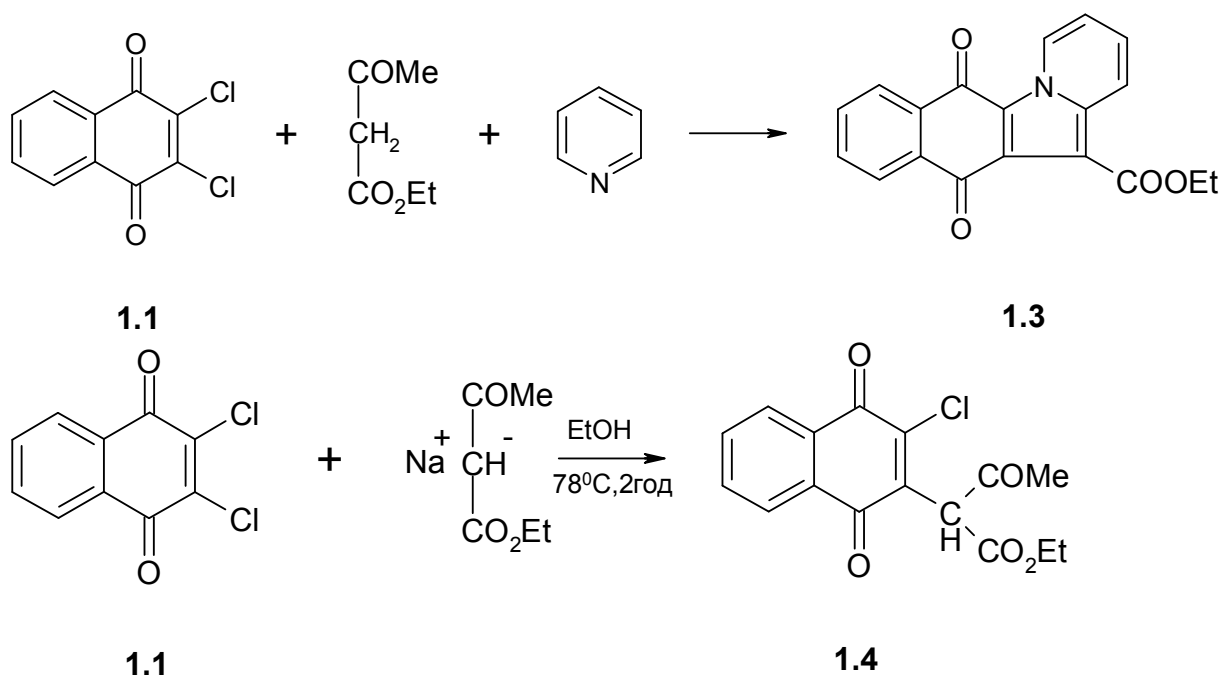
Реакції 2,3-дихлоронафтохінону-1,4 з метиленовими сполуками одним із перших дослідив і описав Міхель [21]. При взаємодії двох молів натрійціанбензилу з одним молем 2,3-дихлоронафтохінону-1,4 **1.1** утворюється сполука **1.2**.

Схема 1.1



За схожою методикою було отримано цілий ряд подібних сполук [26]:

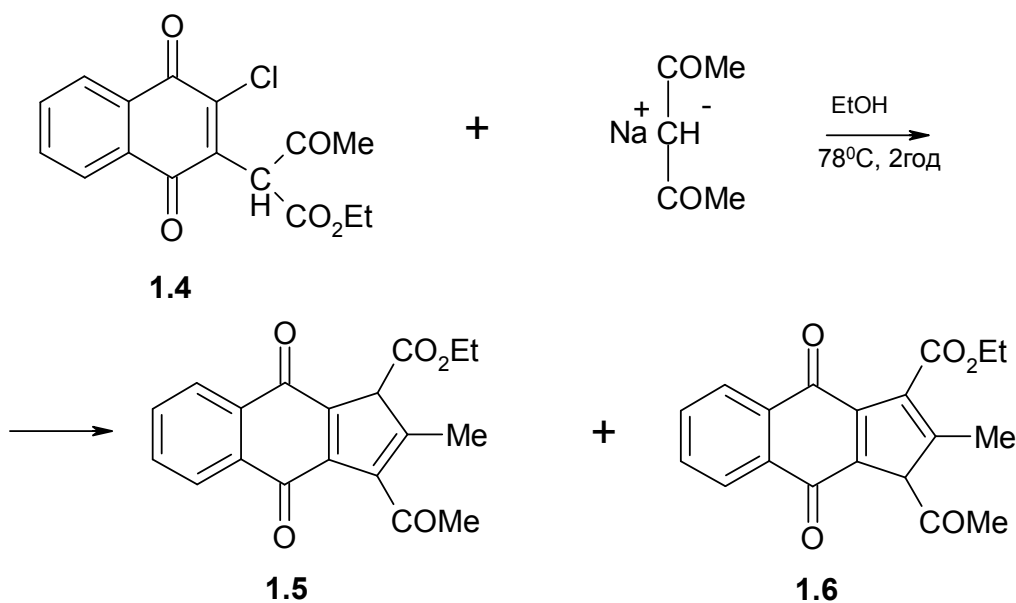
Схема 1.2.



Як метиленові компоненти також використовували: бензоїлметилацетат, ацетилацетон, бензоїлацетон, дітилоксалат.

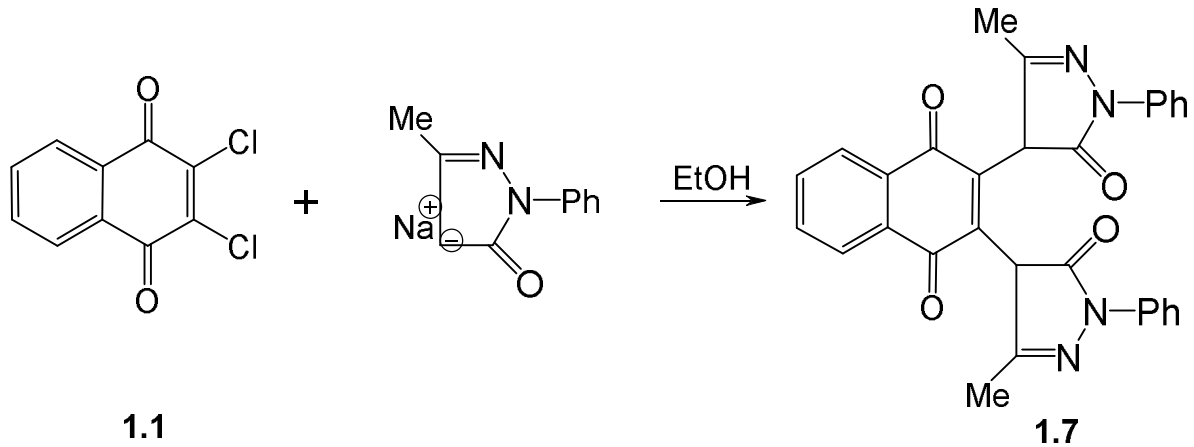
При взаємодії одного моля 2-хлоро-1,4-нафтохінон-3-ацетоацетату **1.4** і двох молів натрійацетилацетону при витримуванні реакційної маси протягом 24 год [22] отримували суміш двох продуктів реакції **1.5** і його ізомер **1.6**.

Схема 1.3.



Цікавою є також реакція одного моля 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону **1.1** з двома молями натрійфенілметилпіперазину, в результаті якої утворюється 1,4-нафтохінон-2,3-біс-фенілметилпіразол **1.7**.

Схема 1.4.

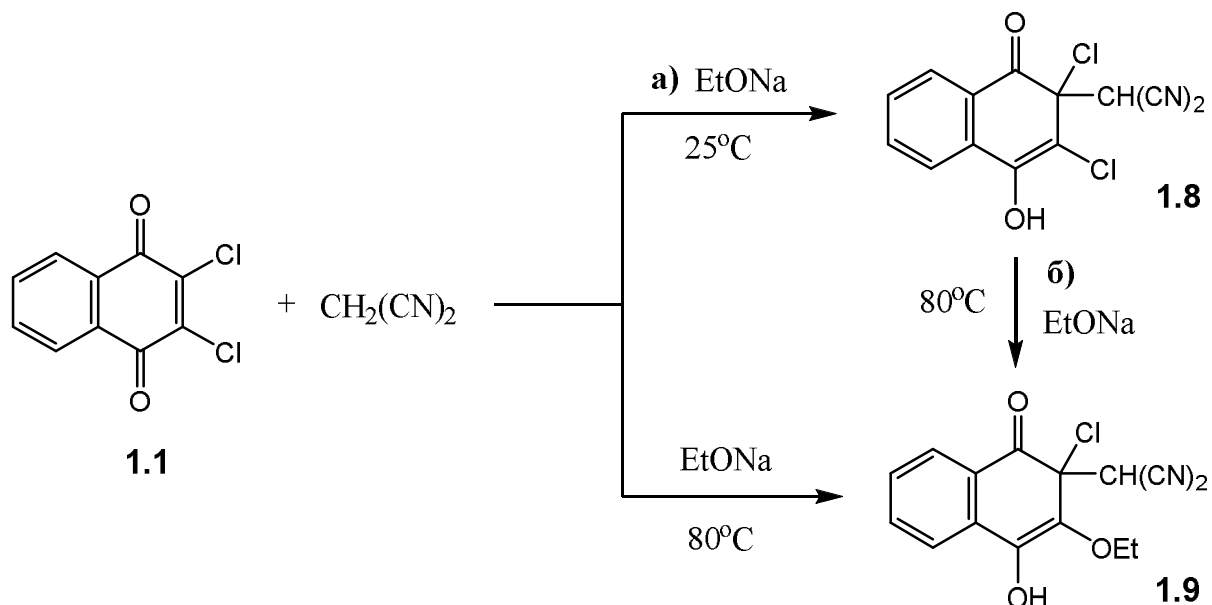


2,3-Дихлоро-1,4-нафтохінон **1.1** реагує з еквімолярною кількістю малонодинітрилу в присутності еквімолярної кількості етилату натрію в середовищі етанолу при кімнатній температурі з утворенням продукту синього кольору. Цей продукт був охарактеризований, як (2,3-дихлоро-4-гідрокси-1-оксо-1,2-дигідро-2-нафталеніл)-пропандинітрил **1.8**, згідно з даними елементного аналізу та ІЧ-спектроскопії [23] (Схема 1.5).

Однак при проведенні вищевказаної реакції в киплячому етанолі, утворюються два різних продукти: (2-хлоро-3-етокси-4-гідрокси-1-оксо-1,2-дигідро-2-нафталеніл)-пропандинітрил **1.9** і як динітрил **1.8**, які було розділено за допомогою колоночної хроматографії.

Вірогідніше за все, речовина **1.9** утворюється з **1.8**, так як реакція **1.8** з натрію етилатом дає **1.9** з виходом 42% (схема 1.5). Утворення сполуки **1.9** відбувається через стадії: **а)** 1,4-приєднання за Міхаелем малонодинітрилу до 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону з утворенням **1.8**; **б)**  $S_N2$  заміщення менш стерично екранованого атома хлору етоксид-аніоном. Дані елементного та спектрального аналізів підтверджують хімічну структуру **1.9** [23].

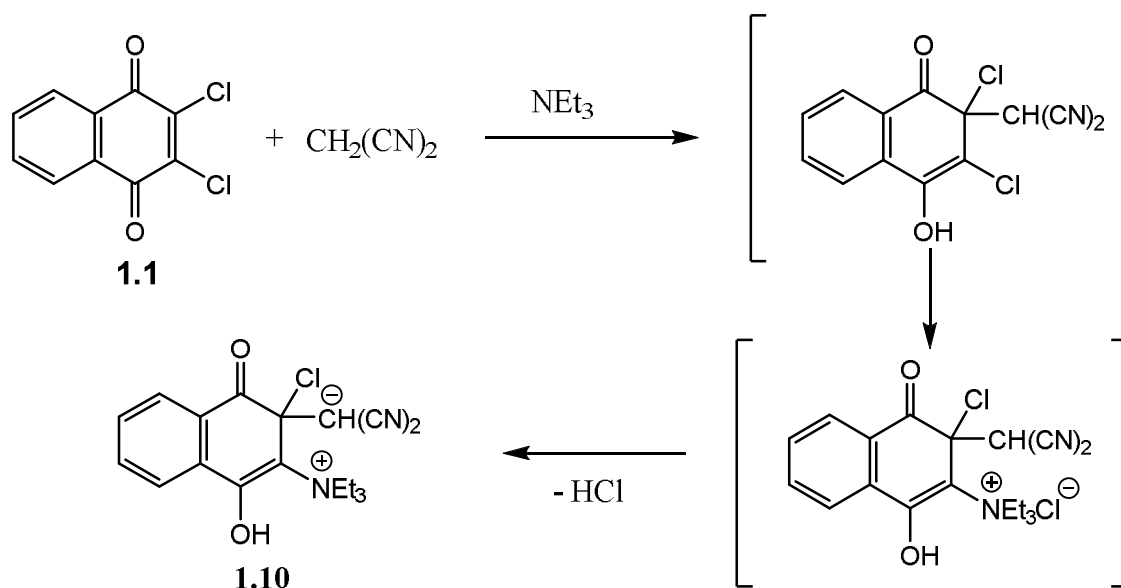
Схема 1.5



Продукт заміщення **1.9** утворюється також при реакції 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону **1.1** з малондинітрилом в етанолі в присутності хіноліну як основи при температурі  $80^\circ\text{C}$ .

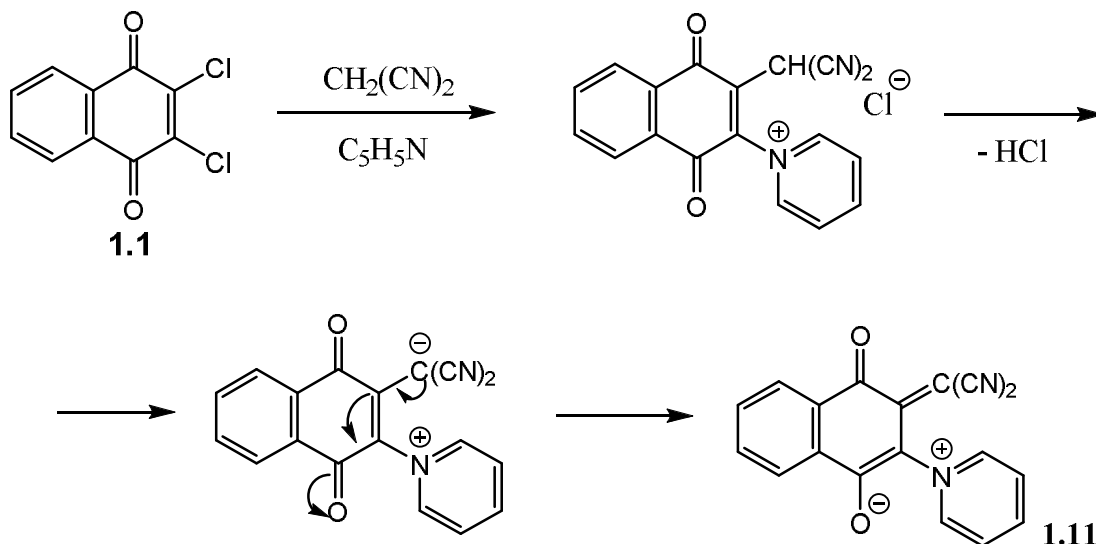
Кип'ятіння 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону **1.1** з малоннітрилом в етанолі в присутності триетиламіну, як каталізатора, так само приводить до продукту **1.9**, як і реакція 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону **1.1** з малондинітрилом в присутності натрію етилату (Схема 1.5). Та сама взаємодія в сухому толуолі, в присутності триетиламіну як основи, приводить до (2-хлоро-4-гідрокси-1-оксо-3-триетиламонію-1,2-дигідро-2-нафталеніл)-пропандинітрилкарбаніону **1.10** [23] (схема 1.6).

Схема 1.6



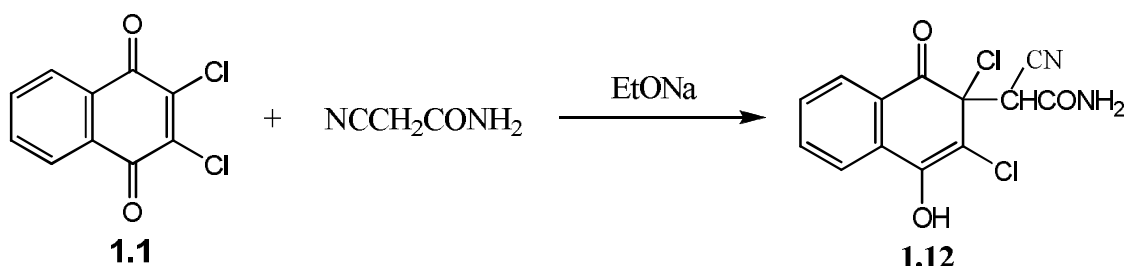
В реакції 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону **1.1** з малондинітрилом в етанолі в присутності піридину як основи, утворюється 2-диціанометилен-1-оксо-3-піридино-4-нафтолат **1.11** (схема 1.7). Структуру **1.11** підтверджено даними елементного аналізу та ІЧ-спектроскопії [20].

Схема 1.7

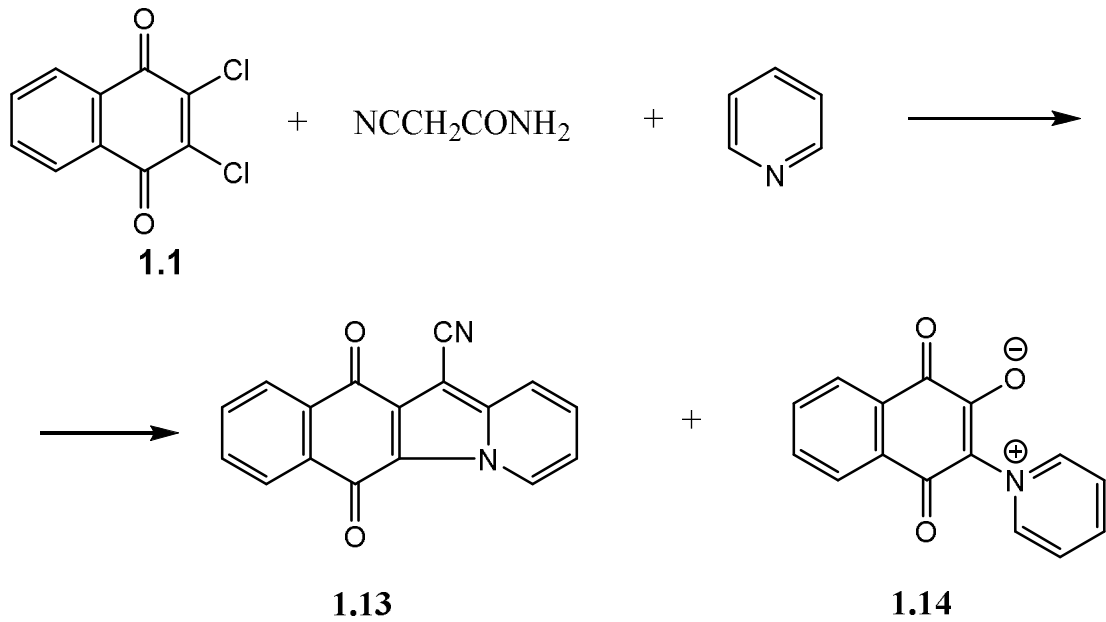


Взаємодія 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону **1.1** з ціанацетамідом в етанолі у присутності еквівалентної кількості етилату натрію приводить до утворення  $\alpha$ -(2,3-дихлоро-4-гідрокси-1-оксо-1,2-дигідро-2-нафталеніл)- $\alpha$ -ціанацетаміду **1.12** (схема 1.8). Структуру **1.12** підтверджено даними елементного аналізу та ІЧ-спектроскопії [20].

Схема 1.8



Реакція 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону **1.1** з ціанацетамідом в етанолі в присутності піридину в якості основи, дає 12-ціанонафто[2,3-*b*]індолізін-6,11-діон **1.13** і бетаїн **1.14** (схема 1.9). Дані елементного та спектрального аналізів підтверджують хімічну структуру **1.14** [20].



## 1.2. Підходи до синтезу гетероциклічної системи нафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону

Дотепер описано небагато конденсованих хіноїдних систем, до структури яких входять нітрогеновмісні або оксигеновмісні гетероцикли. Ще менше відомостей про такі сполуки з сульфуровмісними гетероциклами, зокрема з тіофеновим ядром.

При синтезі конденсованих гетероциклічних похідних нафтохінонів використовують в основному реакції двох типів [4]:

- реакції замикання циклу (циклізації), під час яких відбувається внутрішньомолекулярне утворення  $\sigma$ -зв'язку;
- реакції циклоприєднання, коли одночасно формуються два зв'язки майбутнього циклу і не відбувається елімінування малих молекул.

Більшість класичних методів синтезу гетероциклів засновано на реакціях замикання циклу [24]. Серед реакцій цього типу найбільш розповсюдженими є процеси, під час яких нуклеофільний центр атакує електрофільний. До них відносять нуклеофільне заміщення при атомі вуглецю, нуклеофільне приєднання до ненасиченого атому вуглецю і одночасне нуклеофільне приєднання з подальшим

елімінуванням відхідного угруповання. Гетероциклічні системи також можна одержати в результаті внутрішньомолекулярного замикання циклу за участю спряженої  $\pi$ -електронної системи або за участю карбенів і нітренив.

Хоча реакція замикання циклу включає утворення одного зв'язку, зазвичай інтермедіат отримують *in situ* з двох або більше простих реагентів.

Реакції циклоприєднання при синтезі гетероциклічних сполук набувають все більшого значення в останні роки. Ці реакції дозволяють конструювати гетероциклічні системи з чітко визначеними положеннями замісників і в багатьох випадках забезпечують високий стереохімічний контроль. Прогрес у використанні реакцій циклоприєднання у органічній хімії був стимульований створенням нової теорії механізмів цих реакцій.

Реакції циклоприєднання забезпечують зручні синтетичні підходи до утворення конденсованих з хіноїдним фрагментом гетероциклів, особливо чотирьох-, п'яти- та шестичленних.

Розрізняють чотири основних типи реакцій циклоприєднання:

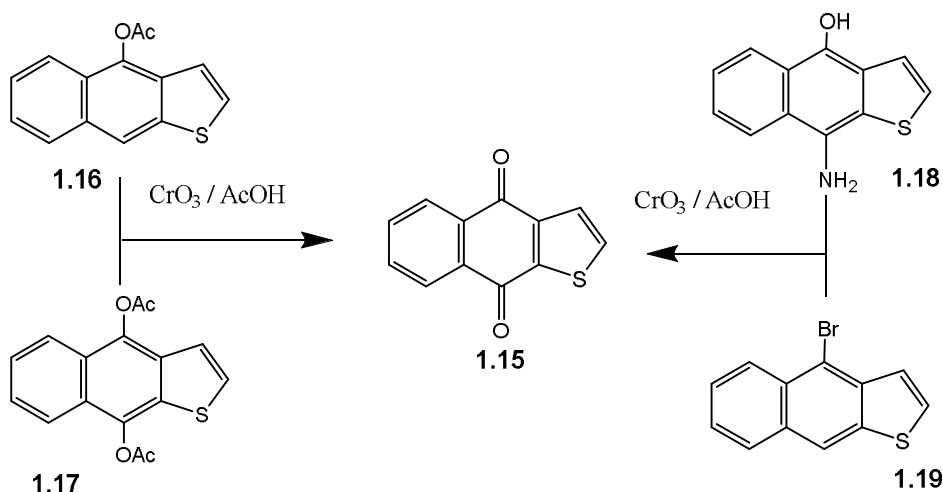
- 1,3-диполярне циклоприєднання;
- гетерореакція Дільса-Альдера;
- [2+2]-циклоприєднання;
- хелетропні реакції.

З огляду літератури по даній тематиці можна зробити висновок, що основними підходами до побудови гетероциклічної системи нафто[2,3-*b*]-тіофен-4,9-діону є реакції окиснення похідних нафто[2,3-*b*]тіофену і реакції внутрішньомолекулярної конденсації.

### 1.2.1. Реакції окиснення похідних нафто[2,3-*b*]тіофену

Нафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діон **1.15** був одержаний шляхом окиснення 4-, 9-монозаміщених або 4,9-дизаміщених нафто[2,3-*b*]тіофенів **1.16 – 1.19**, в основному за допомогою  $\text{CrO}_3$  (схема 1.10) [25-27].

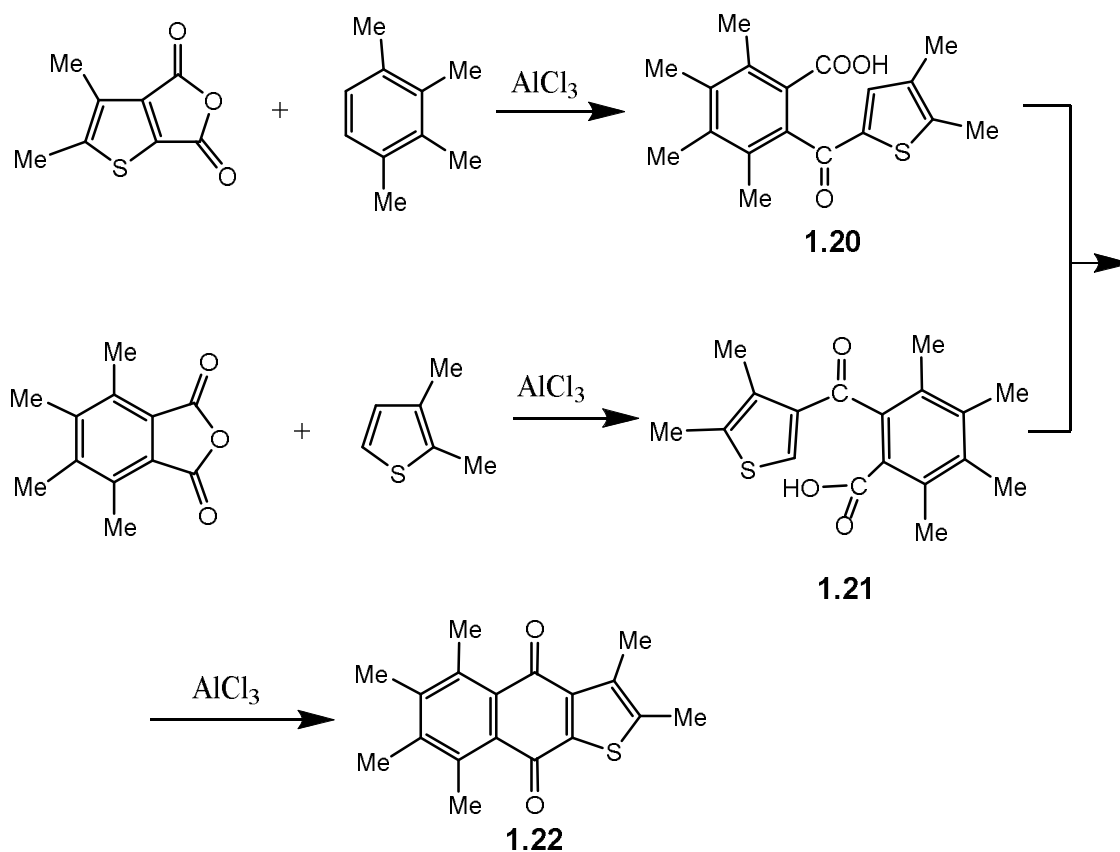




### 1.2.2. Реакції внутрішньомолекулярної конденсації

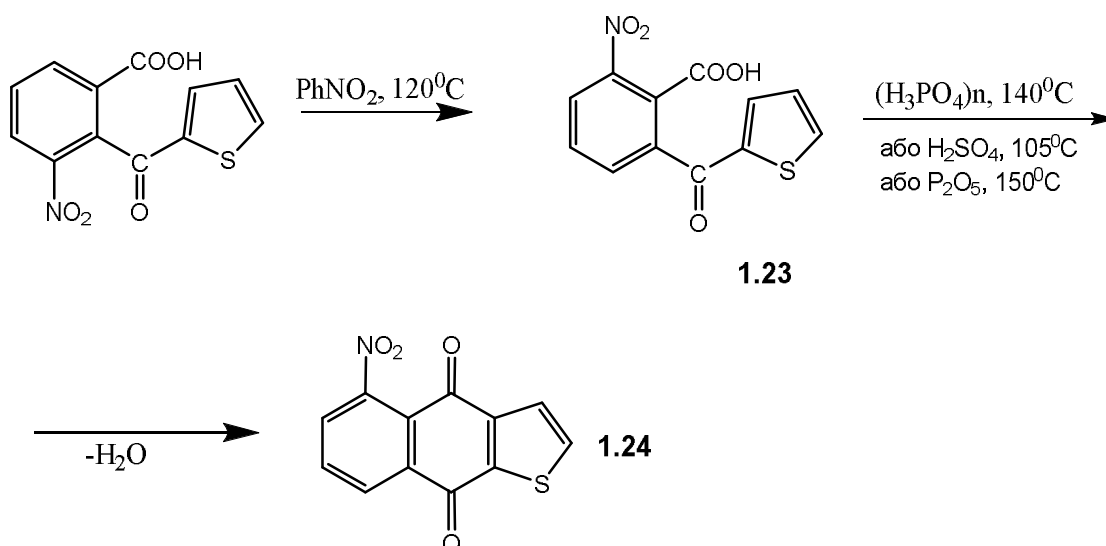
Деякі похідні нафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону **1.22** було синтезовано шляхом внутрішньомолекулярної реакції Фріделя-Крафтса. Реакцію можна проводити як з виділенням проміжних продуктів **1.20** і **1.21** або без нього. Зазвичай реакцію проводять в присутності безводного хлориду алюмінію в нітробензолі при 120-130°C [28-29].

Схема 1.11



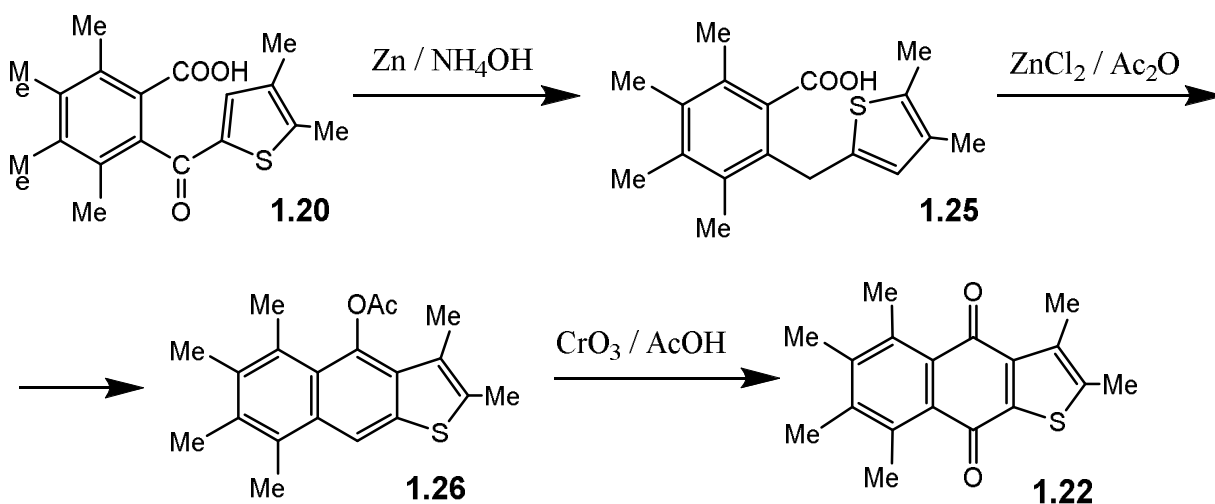
Якщо у реакцію внутрішньомолекулярної конденсації застосувати заміщений ангідрид фталевої кислоти (схема 1.12), то спочатку виділяють проміжний продукт **1.23**, а потім проводять дегідратацію проміжного продукту у поліфосфорній кислоті при 140°C [30], у концентрованій сірчаній кислоті при 105°C [28] або з оксидом фосфору (V) при 150°C з отриманням 8-нітро-нафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону **1.24** [28]:

Схема 1.12



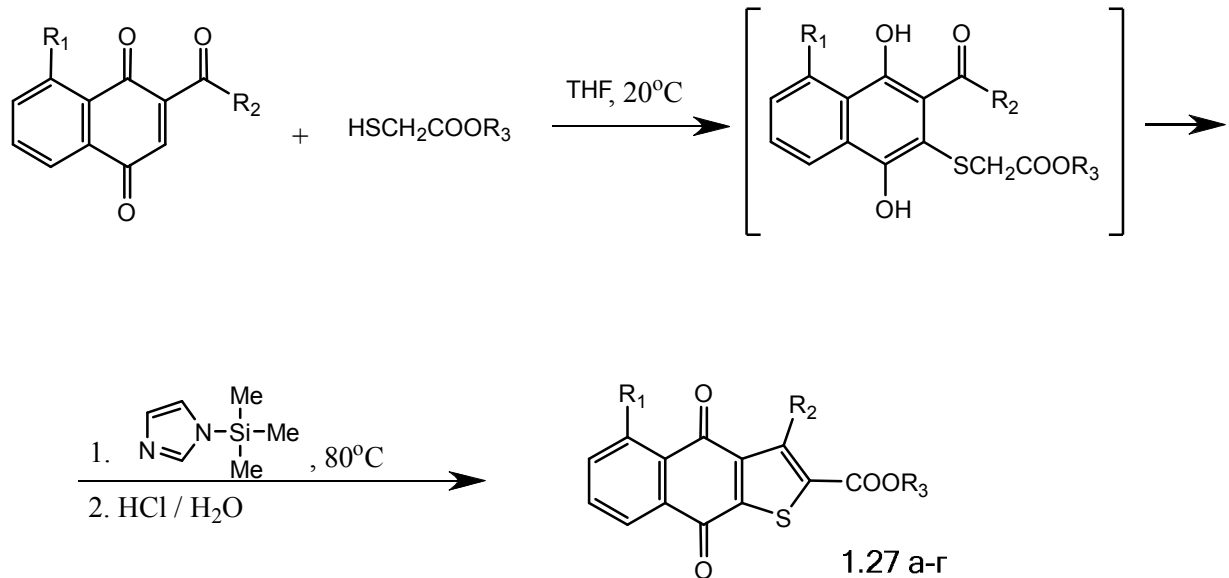
Високі виходи нафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діонів **1.22** були отримані при використанні наступної послідовності хімічних реакцій (схема 1.13) [30]: відновлення карбонільної групи проміжного продукту **1.20** до метиленової за допомогою цинкового пилу в лужному середовищі, циклізації одержаної карбонової кислоти **1.25** за допомогою  $ZnCl_2$  в оцтовому ангідриді і окиснення естеру **1.26** з утворенням хінону **1.22**.

Схема 1.13



Не так давно Кобаяші зі співробітниками повідомив про зручний метод синтезу похідних нафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону **1.27а-г** реакцією 2-ацил-1,4-нафтохінонів з меркаптоацетатами [31]. При цьому вихідні сполуки реагують в тетрагідрофурані при кімнатній температурі, далі реакційну масу обробляють надлишком триметилсилілімідазолу при 80°C і гідролізують охолоджену суміш розбавленою соляною кислотою (схема 1.14)

Схема 1.14

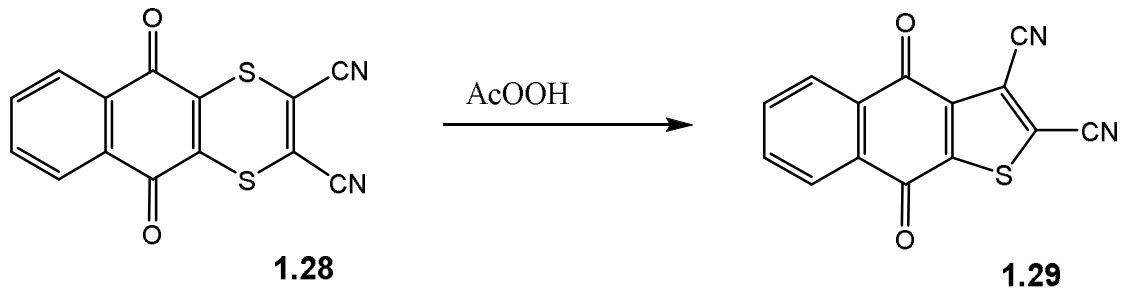


- а R<sub>1</sub>=Me; R<sub>2</sub>=Et; R<sub>3</sub>=Me  
 б R<sub>1</sub>=Me; R<sub>2</sub>=2-етилгексил; R<sub>3</sub>=Me  
 в R<sub>1</sub>=Et; R<sub>2</sub>=Et; R<sub>3</sub>=Et  
 г R<sub>1</sub>=Ph; R<sub>2</sub>=Et; R<sub>3</sub>=Me

Гетероциклічну систему нафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону було також одержано за допомогою інших реакцій, зокрема реакціями звуження циклу і реакціями міжмолекулярної конденсації.

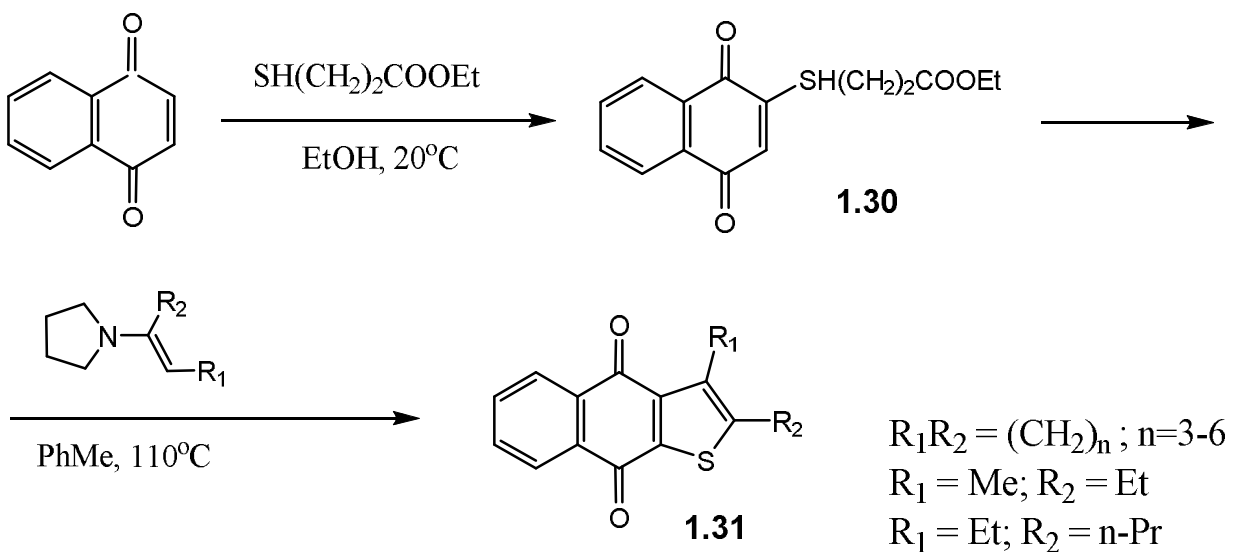
Так 2,3-диціанонафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діон (**1.29**) був синтезований з дитіанового похідного **1.28** дією перацетатної кислоти або пероксидом гідрогену в льодяній ацетатній кислоті, рівно як і термолізом з елімінацією атому сульфуру на кінцевій стадії (схема 1.15)

Схема 1.15



Як приклад реакції міжмолекулярної конденсації з отриманням 2,3-заміщених-нафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діонів **1.31** можна навести взаємодію 2-[2-(етоксикарбоніл)-етил]тіо-1,4-нафтохінону **1.30** з різними енамінами — похідними циклічних і ациклічних кетонів [32]. Вихідна сполука — 2-[2-(етоксикарбоніл)-етил]тіо-1,4-нафтохінон **1.30** — була синтезована з 1,4-нафтохінону і етилового естеру 3-меркаптопропіонової кислоти:

Схема 1.16



### 1.3. Біологічна активність амінокислотних і гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону

Давно відомо, що значна кількість похідних 1,4-нафтохінону мають бактеріостатичну, бактерицидну [33-36], фунгістатичну [37] активність, а також використовуються в сільському господарстві як фунгіциди та інсектициди [38-41]. Також було виявлено, що існують похідні 1,4-нафтохінону, котрі проявляють

протівірусну [42], протитуберкульозну [43,44], антибіотичну [45,46], антималярійну [47] дію, можуть застосовуватись як фармакологічні препарати для лікування респіраторних захворювань [48].

Препарати на основі похідних 1,4-нафтохінону ефективно застосовують при лікуванні розладів функцій головного мозку (церебрального інфаркту, крововиливів, атеросклерозу). Ці препарати мають високу антиоксидантну, цитолітичну та цитостатичну активність.

Однією з причин, що роблять перспективним пошук нових антиоксидантів серед похідних 1,4-нафтохінону є встановлення важливої біологічної ролі нафтохінонів в організмі тварин і людини. Ці дослідження були проведені на базі природного коферменту, який присутній в багатьох клітинах організму – убіхінону (K<sub>o</sub>Q) [49]. Похідні нафтохінонів здатні регулювати потік електронів у дихальному ланцюгу і тим самим впливати на молекулярні механізми обміну кисню в тканинах, а отже на функцію цілого організму [50].

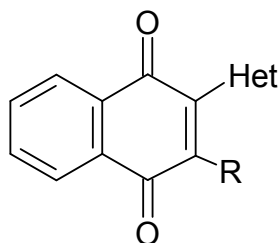
Було встановлено, що хінони беруть активну участь в процесах перетворення та збереження енергії. Біологічна активність цих сполук зумовлена характером заміників ароматичного ядра та бокового ланцюга. Таким чином, синтез та біологічний скринінг нових похідних 1,4-нафтохінону, може привести до створення ефективних малотоксичних лікарських засобів для попередження і лікування гіпоксії, ішемії та багатьох інших захворювань в основі яких лежить порушення енергетичного обміну клітини.

Крім вказаних вище властивостей, деякі хінони мають протипухлинну активність. Деякі природні протипухлинні антибіотики містять хіноїдне ядро, як наприклад, дуже активний стрептонігрин, який не містить звичайних цитотоксичних груп, а за структурою є хінолінхіноном [51].

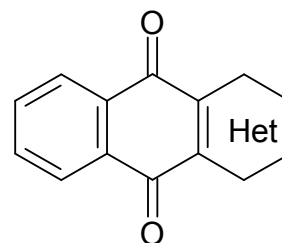
Описана достатня кількість гетероциклічних хінонів як природного [48,52], так і синтетичного [36,46,47] походження, які проявляють різноманітну біологічну активність.

Поєднання в одній молекулярній структурі хіноїдного і гетероциклічного фрагментів, на нашу думку, повинно привести до одержання нових біологічно

активних сполук з високою фізіологічною дією. Можливі два варіанта існування молекул гетероциклічних хінонів: гетероциклічна складова введена в хіноїдну молекулу окремим фрагментом (тип А) і гетероциклічна складова конденсована з хіноїдною частиною (тип Б).



Тип А



Тип Б

Протипухлинні властивості багатьох похідних хінонів були прискіпливо досліджені і на даний час відомо, що вони діють як інгібітори топоізомерази шляхом інтеркаляції з ДНК, а також блокують оксидоредуктазу завдяки відновленню хіноїдної функції [53-56].

Так, згідно теорії, що була висунута дослідниками Муром [57] та Піндуром [58], молекула з властивостями ДНК-інтеркалятора повинна мати планарну трициклічну або тетрациклічну будову з довжиною 6-8 Å і шириною 3-4 Å. Також вона повинна мати в структурі хіноновий фрагмент і атом азоту, що робить можливим утворення водневого зв'язку з молекулою ДНК [59].

Спрямований синтез речовин із заданою будовою дозволяє одночасно вирішувати декілька проблем. По-перше, реалізація такого підходу дає змогу здійснити по найкоротшому шляху синтез бажаної нової сполуки з передбаченими практично-корисними властивостями. По-друге, при виконанні таких нових досліджень, майже завжди виникають перешкоди, пов'язані з проблемами як теоретичного, так і експериментального характеру, подолання яких, в свою чергу, робить певний внесок в загальний розвиток сучасної органічної хімії.

Широкий спектр біологічної активності проявляють амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону. Відомо, що вони проявляють високу бактерицидну [52,60], фунгіцидну [60], протипухлинну [52] дію. 2-d,l-аспарагіно-3-хлоро-1,4-нафтохінон пригнічує ріст мікрофлори і може застосовуватись як складова лакофарбових покриттів для захисту днищ кораблів від біологічних пошкоджень [61]. На відміну від інших

компонентів, таких як трибутилстанумоксид, трифенілгідроксисанат, які мають високу токсичність і здатність нагромаджуватись в оточуючому середовищі, дане амінокислотне похідне 1,4-нафтохінону, по відношенню до водної флори і фауни, екологічно нешкідливе.

Деякі амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону проявляють антигіпоксичну, редуктазну, антиангінальну та протиішемічну активність і можуть застосовуватись в медицині [62,63].

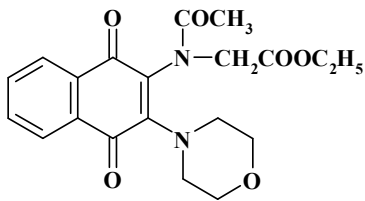
Заміщені 2-амінотіофени та їх похідні мають величезне значення для синтезу фізіологічно-активних речовин [64,65], гербіцидів [66,67], барвників [68] та в інших галузях тонкого органічного синтезу. Існують огляди [69,70] по використанню похідних тіофену в якості пестицидів, ветеринарних препаратів та барвників. Тинорідин (2-аміно-6-бензил-3-етоксикарбоніл-4,5,6,7-тетрагідротієно-[2,3-с]піридин) застосовується у фармакології [71].

Серед похідних тіофену виявлено ефективні терапевтичні препарати з антихолінергічними, спазмолітичними, антигельмінтними, гепатотерапевтичними, антиалергічними, протизапальними, анальгетичними та діуретичними властивостями [72].

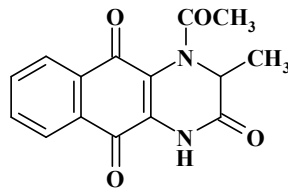
Враховуючи вищенаведені факти, можна зробити висновок, що спрямований синтез аналогічних сполук хіноїдного ряду є перспективним як у практичному плані, так і в плані розвитку хімії хінонів.

#### **1.4. Попередні дослідження цієї проблеми на кафедрі ТБСФБ**

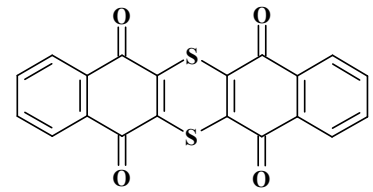
Хіноїдна тематика на кафедрі ТБСФБ Львівського політехнічного інституту була розпочата ще у 1968 році Колесніковим В.Т. Він першим отримав гетероциклічні похідні 1,4-нафтохінону **1.32 - 1.37**, які описані в роботах автора [82-85].



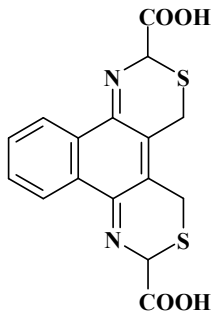
1.32



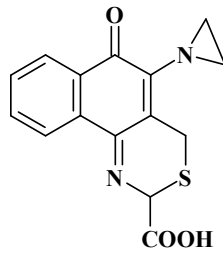
1.33



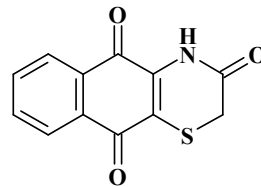
1.34



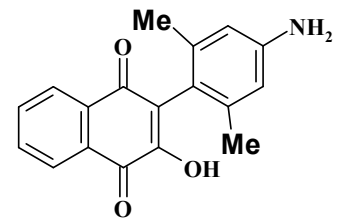
1.35



1.36



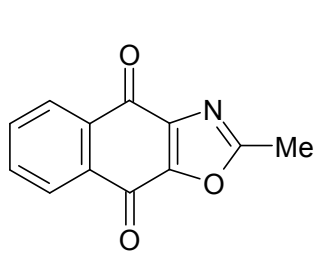
1.37



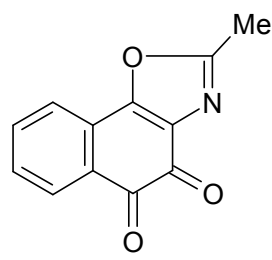
1.38

У подальшому, цей напрямок досліджень було розвинуто на кафедрі ТБСФБ Національного Університету «Львівська політехніка» під керівництвом Новікова В.П. [86-92].

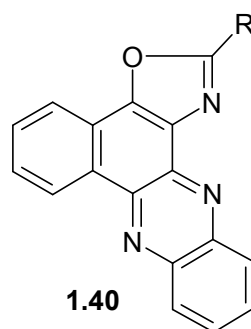
Так, у роботах Шуляр-Кукпону М. (1994р.) було описано синтез різноманітних оксазолів **1.38-1.41**, вказаних у [87-92].



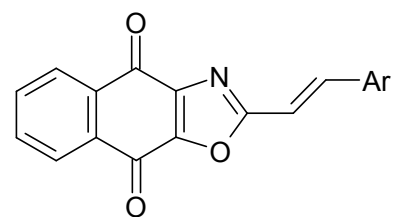
1.38



1.39



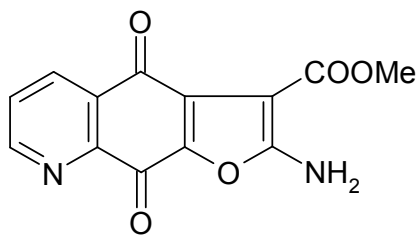
1.40



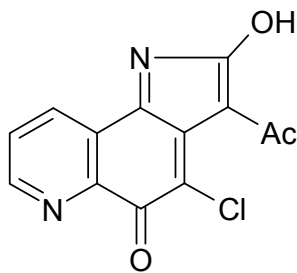
1.41

У роботах Тарас Т.М. (1994р.) також синтезовано ряд гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону **1.42-1.44** - описано в [93-102].

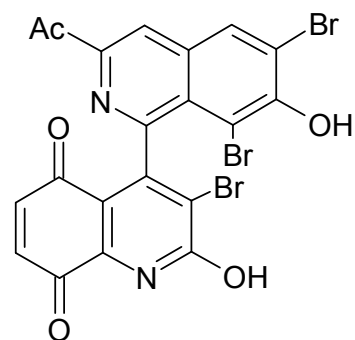




1.42

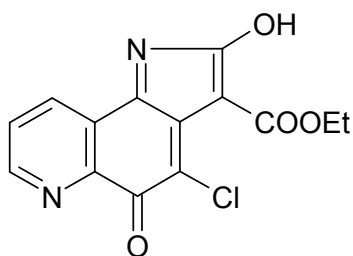


1.43

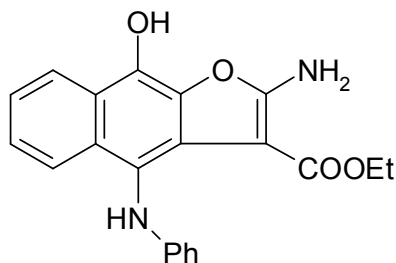


1.44

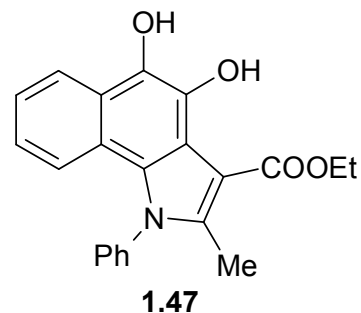
В тому ж році Болібрух Л.Д. отримала на основі хінонів цікаві гетероциклічні похідні **1.45-1.47**, які описані в [103-119].



1.45

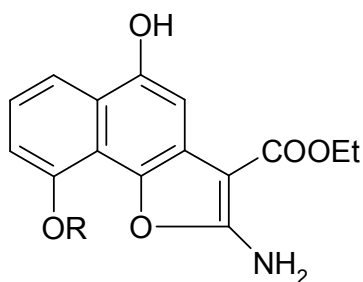


1.46

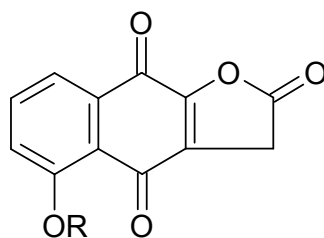


1.47

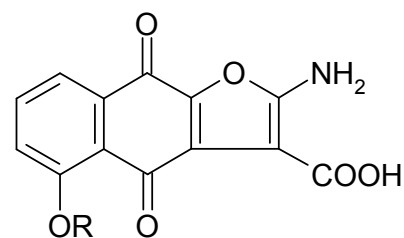
Губицькою І.І. у 1997 році отримано велику кількість О-вмісних гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінонів **1.48-1.50**, які описані в [120-130].



1.48



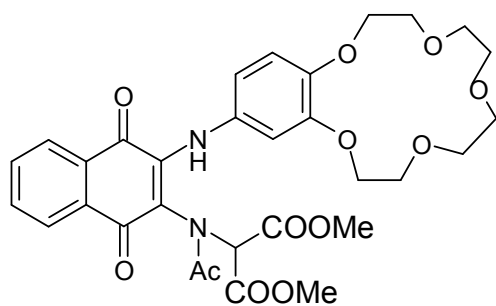
1.49



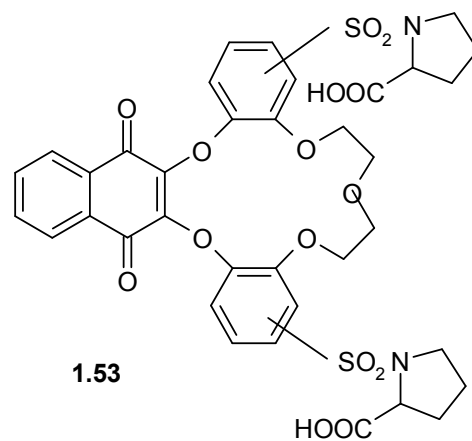
1.50

R=H, Me, Ac

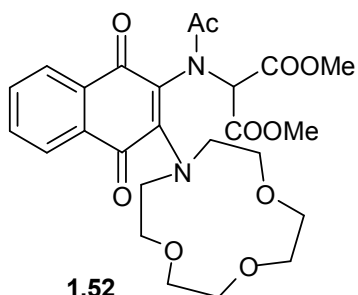
У цьому ж році Марінцова Н.Г. одержала на основі амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону краун-етерні похідні **1.51-1.53**, описані в [131-137].



1.51

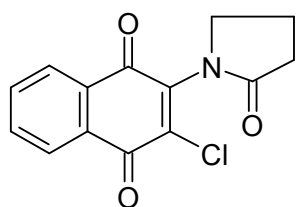


1.53

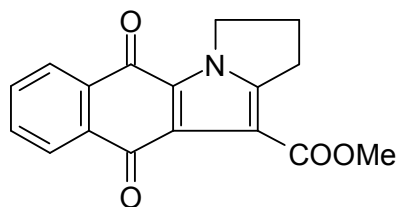


1.52

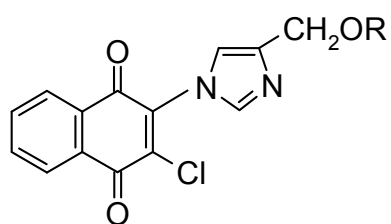
У 2004 році Журахівська Л.Р. синтезувала цілий ряд піролідиніндольних похідних хінонів **1.54-1.56 а-в**, одержання яких описано в [138-148].



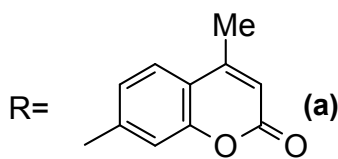
1.54



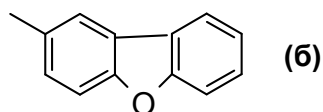
1.55



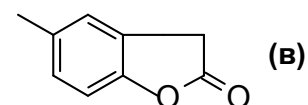
1.56 а-в



(а)

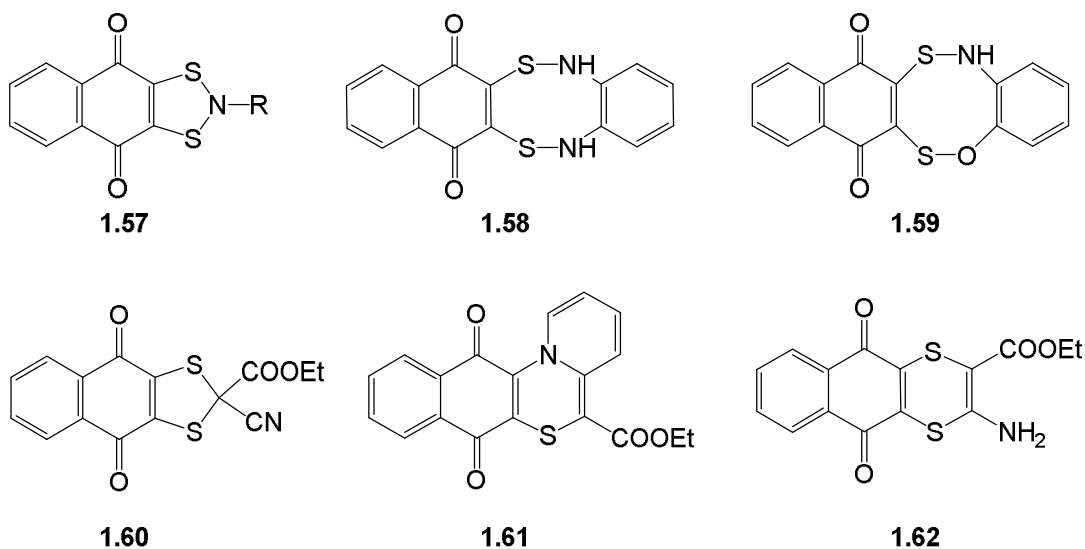


(б)



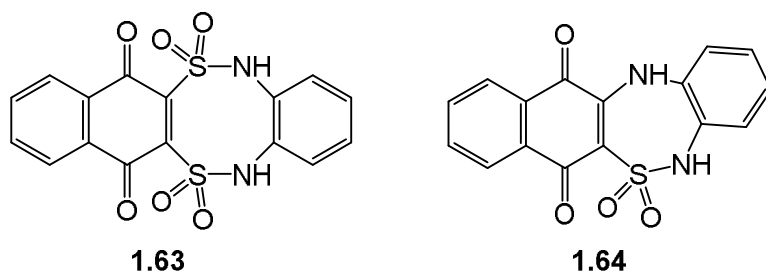
(в)

У 2006 році Стасевич М.В. отримала оригінальні гетероциклічні нафтохінони **1.57-1.62** на основі 2-хлоро-3-сульфенілхлориду та 2,3-дисульфенілхлориду 1,4-нафтохінону [149-160]:

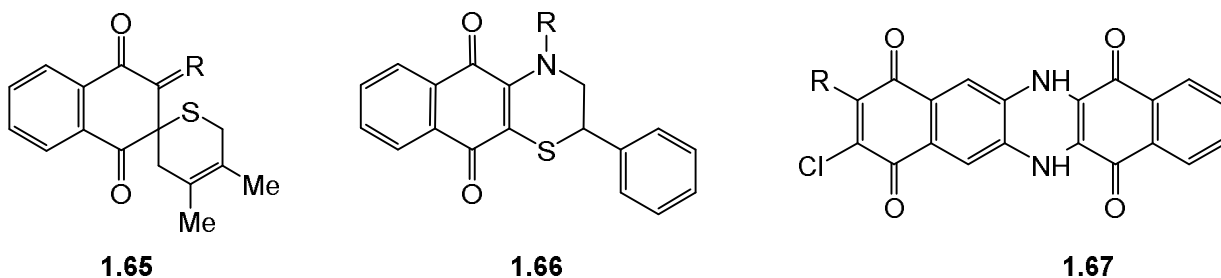


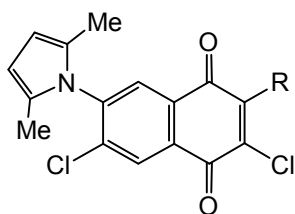
Комаровська-Порохнявець О.З. у 2008 році показала експериментально, що всі гетероциклічні похідні хінонів володіють широким спектром різноманітної біологічної активності і є дуже перспективними для подальшого вивчення [161-171].

У 2009 році Платонов М.О. отримав N,S,O-вмісні гетероциклічні похідні 1,4-нафтохінону **1.63, 1.64**, методика синтезу яких описана в [172-181].

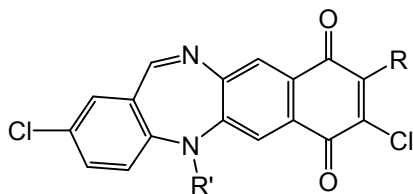


Бучкевич І.Р. у 2010 році отримала цілий ряд N,S,O-вмісних сполук гетероциклічної будови – похідних 1,4-нафтохінону **1.65-1.70**, які описані в [182-194].

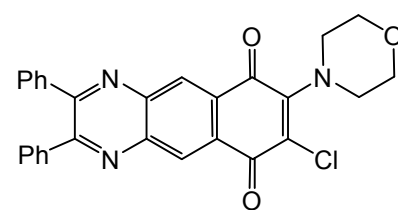




1.68

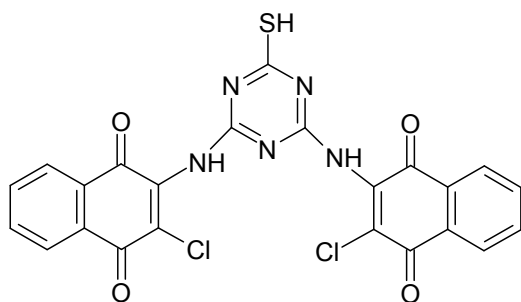


1.69

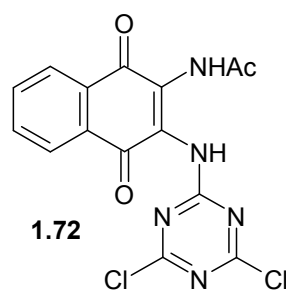


1.70

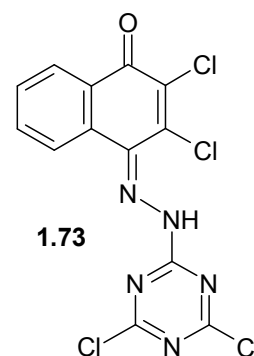
Половкович С.В. у 2011р. синтезував цілий ряд нафтохінонових похідних на основі 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазину **1.71-1.73**, описані в [195-208].



1.71

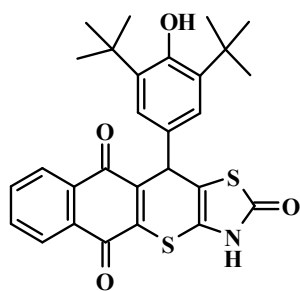


1.72

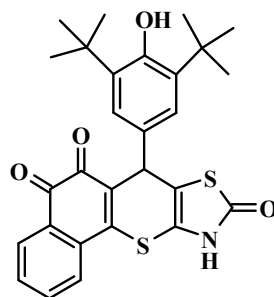


1.73

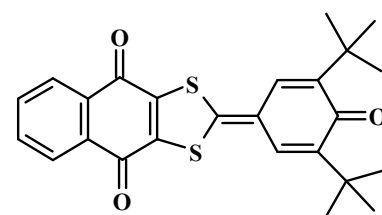
Хом'як С.В. у 2012 р. представив теж ряд N-, S-вмісних гетероциклів з 2,6-ди-трет-бутилфенольним фрагментом **1.74-1.78** і описав у [209-214]



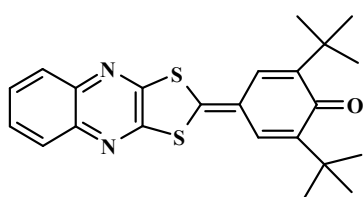
1.74



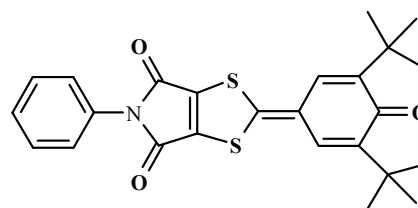
1.75



1.76

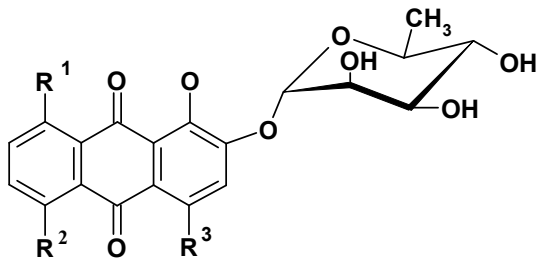


1.77

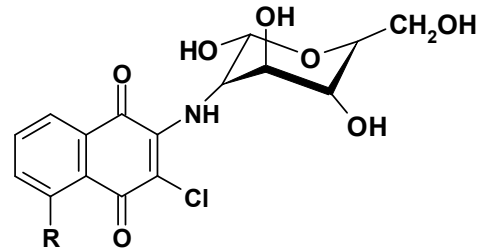


1.78

Бондарчук О.П. у 2013 році показала утворення O-гетероциклічних хіноїдних структур шляхом глікозилювання 1,4-нафто- і 9,10-антрахінонів як хімічним, так і біосинтетичним шляхами. Був отриманий цілий ряд хіноїдних сполук з залишками глюкозоаміну і рамнози, що описані у [215-228].



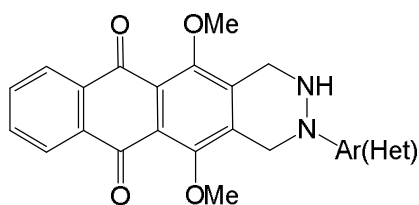
1.79



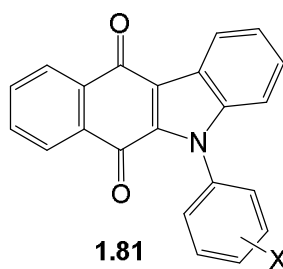
1.80

Показано, що ряд цих похідних типу **1.79**, **1.80** володіють сильною фармакологічною активністю, що показано як прогнозованою активністю, *in silico*, так і біологічним експериментальним скринінгом.

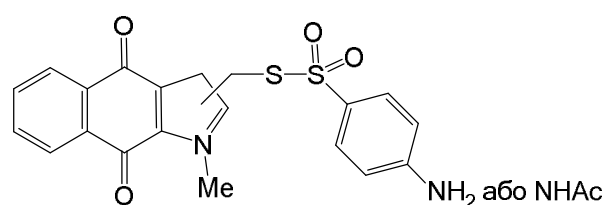
У 2015 р. Болібрух Х.Б. синтезувала та дослідила нові N- та S-вмісні гетероциклічні похідні хінонів **1.80-1.82**, які описані в [229-242].



1.80



1.81



1.82

\* \* \*

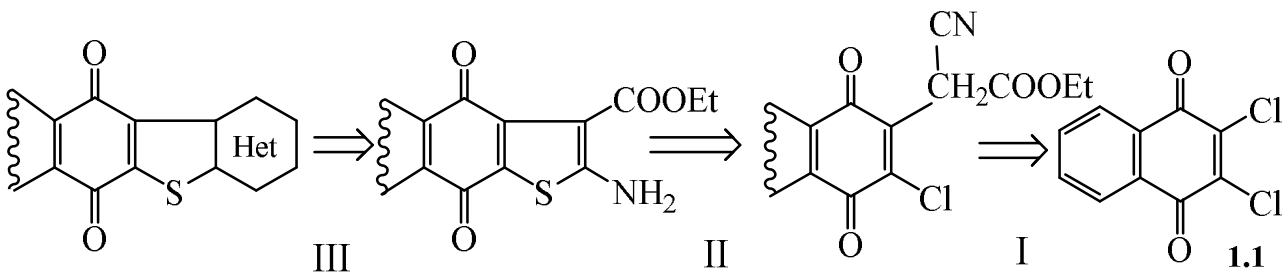
Таким чином, синтез нових S,N-вмісних гетероциклічних хінонів та вивчення їх біологічної активності є дуже перспективним і актуальним завданням сучасної органічної хімії та знаходиться у відповідності до розвитку наукових інтересів нашої кафедри.

## РОЗДІЛ 2

СИНТЕЗ 2-АМІНО-4,9-ДИОКСОНАФТО[2,3-*b*]ТІОФЕН-3-КАРБОНОВОЇ  
КИСЛОТИ ТА ЇЇ ПОХІДНИХ

Враховуючи попередні науково-дослідницькі напрацювання нашої кафедри в галузі синтезу гетероциклічних хінонів і враховуючи, що в літературі відсутні відомості про нафтохінони з двома і більше конденсованими гетероциклічними фрагментами, було поставлено завдання розробити нові методи створення похідних 1,4-нафтохінону з двома конденсованими S, N, O-вмісними гетероциклічними кільцями.

Ретросинтетичний аналіз таких гетероциклічних нафтохінонів був нами розроблений на основі 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону **1.1** - вихідної речовини, що є доступною сировиною і випускається хімічною промисловістю України.



I стадія – включає реакцію нуклеофільного заміщення одного з атомів хлору в 2,3-дихлоро-1,4-нафтохіноні **1.1** на нітрилестерне угруповання, яке є зручним і придатним для внутрішньомолекулярної циклізації;

II стадія – утворення першого S – вмісного гетероциклічного фрагменту шляхом нуклеофільного заміщення другого атома хлору на сульфуровмісний замісник з подальшою гетероциклізацією;

III стадія – за участю естерного і аміно угруповань створюємо друге конденсоване N, O – вмісне гетероциклічне кільце взаємодією з дихлоротрифенілфосфором або з ізоціанатом.

В рамках розробленої стратегії першою стадією є синтез 2-хлоро-3-( $\alpha$ -ціано- $\alpha$ -карбетокси)метил-1,4-нафтохінону **2.2**.

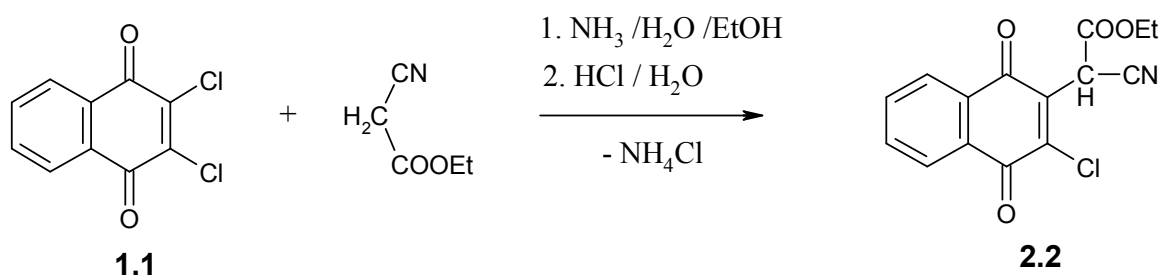
## Синтез 2-хлоро-3-( $\alpha$ -ціано- $\alpha$ -карбетокси)метил-1,4-нафтохінону

Дослідження реакцій 2,3-дихлоронафтохінону **1.1** з активними метиленовими сполуками, зокрема з етиловим естером ціанацетатної кислоти, були започатковані Ліbermanом ще у 1899 році [73]. На жаль, в цій роботі не наведено конкретних умов, в яких відбувалася реакція, а дається лише температура плавлення одержаної сполуки.

Незважаючи на досить тривалий термін, що минув з того часу, і на численні публікації на цю тему, що з'явилися протягом минулого століття, дані щодо перебігу цієї реакції не є однозначними. Як виявилось на практиці, результат реакції дуже сильно залежить від багатьох факторів, таких як структура метиленової компоненти, природа розчинника і основи, що використовується як каталізатор, умови реакції (наприклад, температура, час реакції, співвідношення компонентів, розчинник). Враховуючи вищесказане, складно підібрати оптимальні умови реакції для певної метиленової компоненти (в нашому випадку — для етилового естеру ціанацетатної кислоти), тобто такі умови, в яких можливе одержання хімічно чистого продукту реакції з найбільшим виходом.

Як вихідна речовина у синтезі 2-хлоро-3-( $\alpha$ -ціано- $\alpha$ -карбетокси)метил-1,4-нафтохінону **2.2** нами був використаний технічний 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінон **1.1**.

Схема 2.1



Синтез був здійснений шляхом взаємодії 2,3-дихлоронафтохінону **1.1** з 25%-ним надлишком етилового естеру ціанацетатної кислоти **2.1** при кімнатній температурі в етанолі (схема 2.1). Як основу використовували 25%-ний водний

розчин аміаку. Реакцію проводили при перемішуванні протягом 0,5 год, з наступним підкисленням реакційної маси розбавленою HCl. Далі відфільтровували осад NH<sub>4</sub>Cl, що випав, а цільову сполуку екстрагували з фільтрату дихлорметаном. Після перекристалізації з метанолу отримували світло-жовті кристали 2-хлоро-3-( $\alpha$ -ціано- $\alpha$ -карбетокси)метил-1,4-нафтохінону **2.2** з температурою плавлення 120-121°C, що співвідноситься з літературними даними [74]. Отримана сполука мала індивідуальний склад за даними ТШХ і давала позитивний результат при проведенні проби Бельштейна.

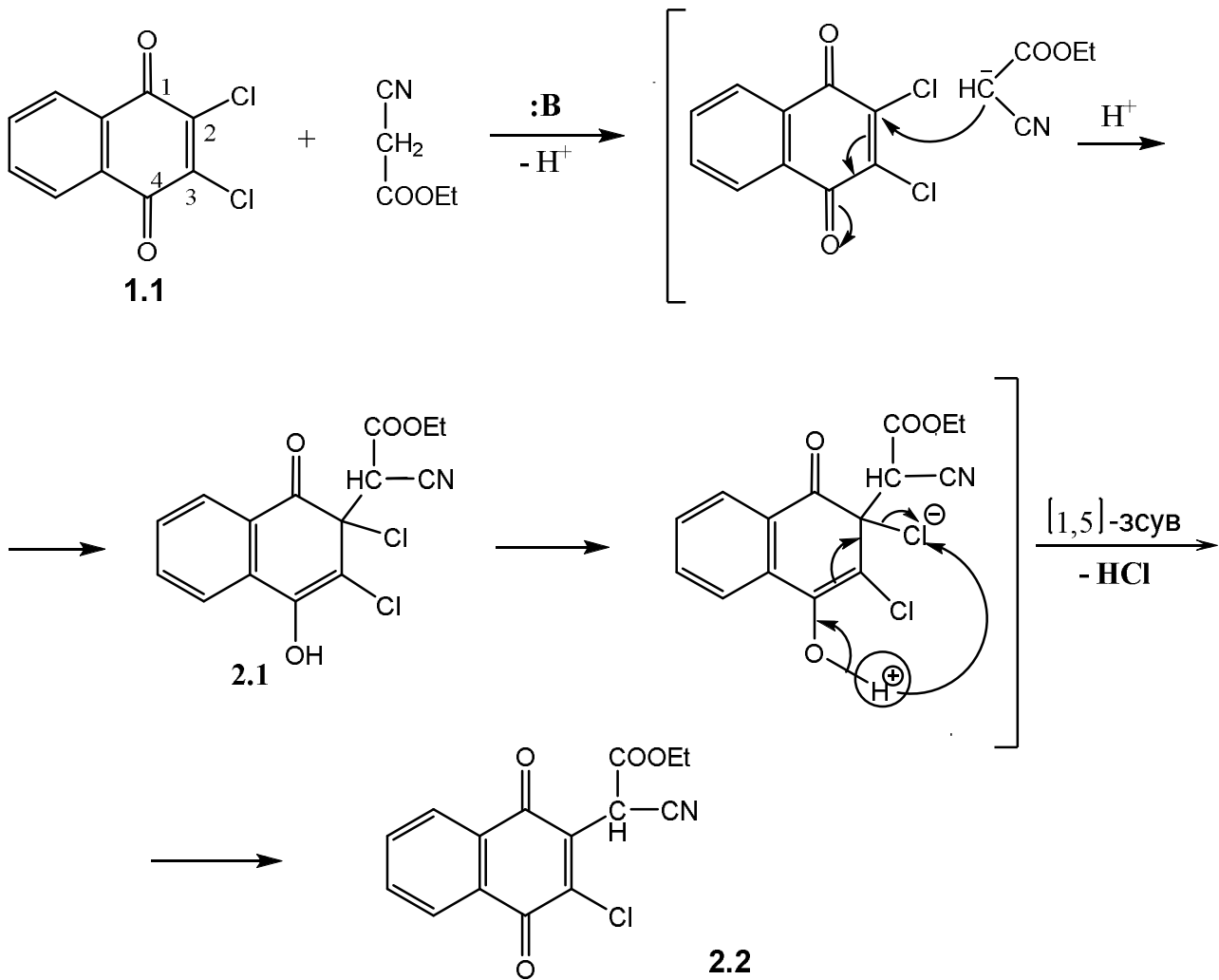
Нами були здійснені спроби отримати 2-хлоро-3-( $\alpha$ -ціано- $\alpha$ -карбетокси)метил-1,4-нафтохінон **2.2** і в інших реакційних умовах, але жодна з них не дала бажаного результату. Так, при взаємодії 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону **1.1** з натрійетилціаноацетатом в етанолі, при нагріванні і в присутності NaOEt як основи, було одержано сполуку невизначеного складу з температурою плавлення > 300°C.

Синтез 2-хлоро-3-( $\alpha$ -ціано- $\alpha$ -карбетокси)метил-1,4-нафтохінону **2.2** є прикладом давно відомої реакції 1,4-приєднання нуклеофілів за Міхаелем [75]. Ця реакція досить широко використовується в органічному синтезі і є ефективним способом нарощування вуглецевого ланцюга електрофілів на три (і більше) атоми Карбону. В класичному варіанті цієї реакції як нуклеофіли використовують стабілізовані карбаніони — похідні активних метиленових сполук, які генеруються під дією слабких основ безпосередньо у реакційному середовищі в присутності акцепторів Міхаеля, в тому числі хінонів [76].

Механізм цієї реакції є наступним:



Схема 2.2



Спочатку від етилового естеру ціанацетатної кислоти під дією основи відщеплюється протон і утворений карбаніон атакує один з рівноцінних електрофільних центрів молекули 2,3-дихлоронафтохінону. При цьому, під час приєднання відбувається міграція подвійного зв'язку до атому С<sup>4</sup>. Після наступного підкислення реакційної маси, утворений інтермедіат **2.1**, після захоплення протону з середовища і завдяки термічно дозволеному [1,5] – сигматропному зсуву протона на атом Хлору другого положення, елімінує молекулу гідрогенхлориду з утворенням кінцевого продукту **2.2**.

Будова отриманого 2-хлоро-3-(α-ціано-α-карбетокси)метил-1,4-нафтохінону **2.2** була підтверджена даними ІЧ- та ПМР-спектроскопії.

В ІЧ – спектрі продукту **2.2** в таблетці з KBr спостерігали характерні інтенсивні смуги поглинання карбонільної групи естерного угруповання при 1725 см<sup>-1</sup> і двох хіноїдних карбонільних груп при 1680 см<sup>-1</sup> і 1660 см<sup>-1</sup>, ціаногрупи при

2240  $\text{cm}^{-1}$  та смугу поглинання зв'язку C-Cl при 780  $\text{cm}^{-1}$ . В спектрі ПМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ) спостерігали характерні піки зсувів протонів метильної групи у вигляді триплету при 1.4 м.ч., квартету 2-х метиленових протонів при 4.4 м.ч. етильної групи, метиного протону при 5.5 м.ч. та 4-х протонів ароматичного кільця при 7,8-7,9 м.ч. і при 8.2-8.3 м.ч. у вигляді мультиплету.

## 2.2. Синтез 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-b]тіофен-4,9-діону

У світі синтезовано небагато конденсованих хіноїдних систем, до структури яких входять нітрогеновмісні або оксигеновмісні гетероцикли. В той же час, у науковій літературі міститься набагато менше відомостей про такі сполуки з сульфуровмісними гетероциклами, зокрема з тіофеновим ядром.

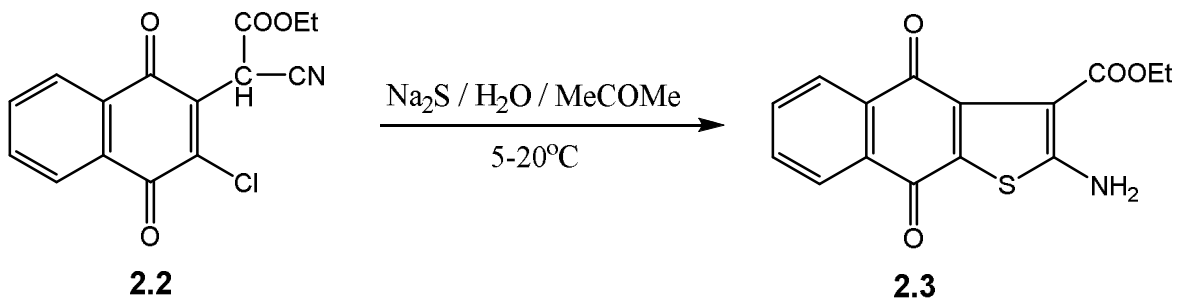
Перспективним реагентом для конструювання таких систем є 2-аміно-3-карбетоксинафто-[2,3-b]тіофен-4,9-діон **2.3**, але його синтетичні можливості практично не вивчені. Ми одержували цю сполуку ацетонового розчину 2-хлоро-3-( $\alpha$ -ціано- $\alpha$ -карбетокси)метил-1,4-нафтохінону **2.2** з водним розчином натрію сульфіді при температурі не вище 20°C (схема 2.3). Реакцію проводили при інтенсивному перемішуванні, шляхом додавання по краплях розчину 2-хлоро-3-( $\alpha$ -ціано- $\alpha$ -карбетокси)метил-1,4-нафтохінону **2.2** в ацетоні до охолодженого водного розчину натрію сульфіді. Осад 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-b]тіофен-4,9-діону **2.4**, що утворився, відфільтровували. Після перекристалізації з DMF отримували темно-червоні кристали з температурою плавлення 180-182°C.

В ІЧ спектрі спостерігаються характерні дві смуги поглинання аміногрупи в області 3460  $\text{cm}^{-1}$  і 3310  $\text{cm}^{-1}$ , а також інтенсивні смуги поглинання при 1720  $\text{cm}^{-1}$  – смуга валентних коливань карбонільної групи естерного угруповання та дві смуги при 1684  $\text{cm}^{-1}$  і 1660  $\text{cm}^{-1}$  – поглинання хіноїдних карбонільних груп, а при 710  $\text{cm}^{-1}$  – поглинання C-S зв'язку.

У спектрі ПМР тіофендіону **2.2** присутні зсуви 3-х протонів метильної групи у вигляді триплету при 1.33 м.ч., квартету 2-х протонів метиленової групи при 4.26 м.ч., синглет 2-х протонів аміногрупи при 6.50 м.ч. та мультиплети 4-х ароматичних

протонів при 7.80-7.84 м.ч. і 8.09-8.21 м.ч. Інтегральні інтенсивності відповідають зробленим віднесенням зсувів протонів.

Схема 2.3

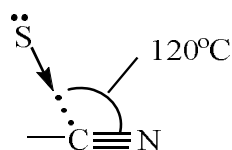


В цілому дана реакція відноситься до реакцій внутрішньомолекулярної гетероциклізації з утворенням нового  $\sigma$ -зв'язку. Хоча реакція замикання циклу включає утворення одного зв'язку, інтермедіат, що безпосередньо піддається циклізації отримують *in situ* з двох простих реагентів — 2-хлоро-3-( $\alpha$ -ціано- $\alpha$ -карбетокси)метил-1,4-нафтохінону і натрію сульфіді. За номенклатурою, що описує можливі типи циклізацій, даний процес відноситься до *sp C*: екзо-диг типу:



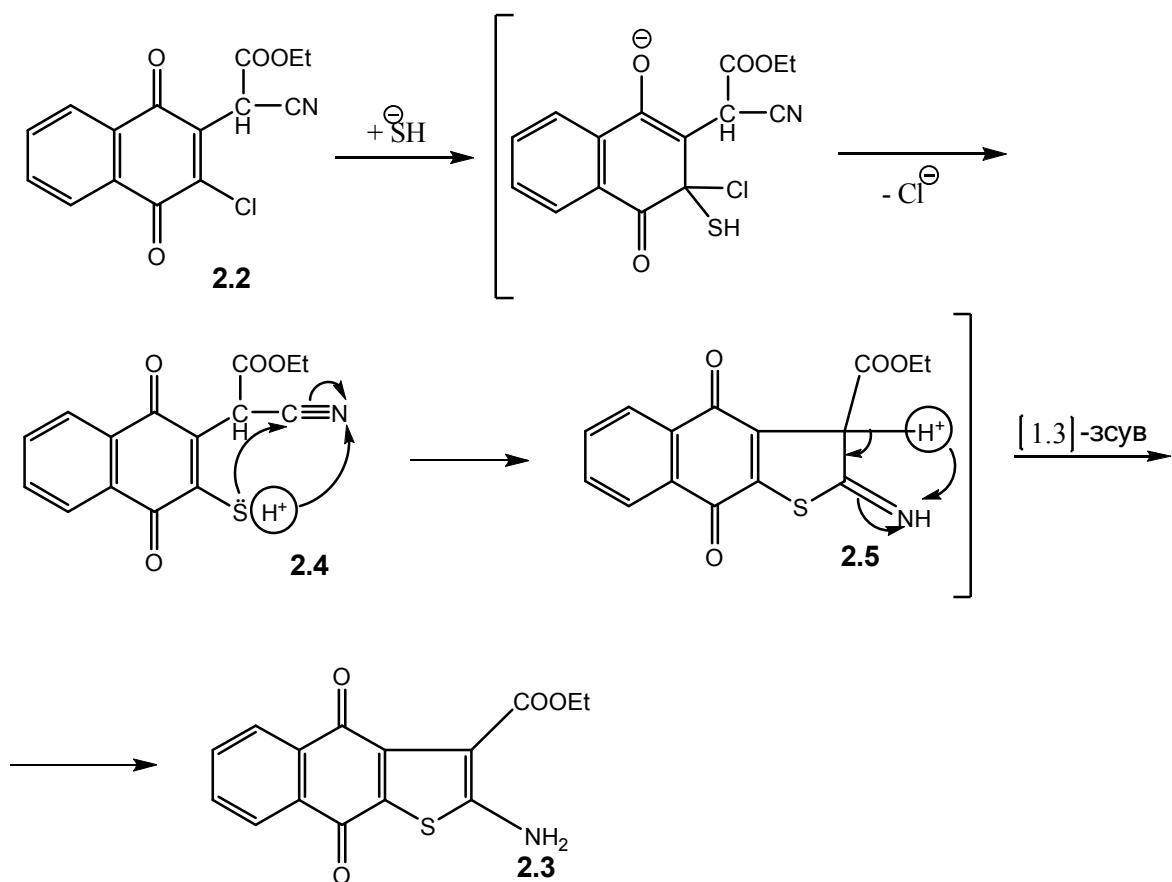
Це визначається характером гібридизації атома Карбону нітрильної групи, який атакується нуклеофілом, і тим, що зсув електронів від нуклеофільного центру відбувається до екзоциклічного атома Карбону, а не до ендоциклічного атома Нітрогену нітрильної групи.

Геометрія перехідного стану при нуклеофільній атаці атома Карбону нітрильної групи є важливим фактором, що визначає можливість перебігу процесу замикання циклу. Переважаючим напрямком підходу нуклеофільного центру до електрофільного в перехідному стані є атака тіолят-аніоном зв'язку  $\text{C} \equiv \text{N}$  під кутом  $120^\circ$  [77]:



Механізм цієї реакції є наступним: спочатку тіолят-йон взаємодіє з молекулою 2-хлоро-3-( $\alpha$ -ціано- $\alpha$ -карбет-окси)метил-1,4-нафтохінону **2.2**. [78]. Після відщеплення хлорид-йону утворюється інтермедіат **2.4**, який безпосередньо піддається процесу гетероциклізації. Відбувається нуклеофільна атака тіолят-аніону на атом карбону нітрильної групи [79]. На початку, в результаті замикання циклу, утворюється імінопохідне **2.5**. Подальша [1,3]-сигматропна міграція протону на атом нітрогену приводить до стабільнішого ароматичного С-амінопохідного **2.3**[80].

Схема 2.4

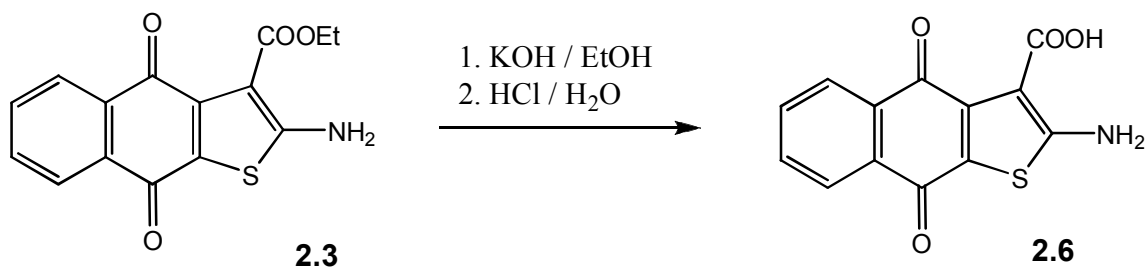


### 2.3. Одержання 2-аміно-4,9-діоксонафто[2,3-*b*]тіофен-3-карбонової кислоти

Естери гідролізують як в присутності основ, так і в присутності кислот, хоча на практиці гідроліз зазвичай проводять за допомогою основи [81].

В нашому випадку одержання 2-аміно-4,9-діоксонафто[2,3-*b*]тіофен-3-карбонової кислоти **2.6** було проведено шляхом взаємодії вихідного естеру — 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону **2.3** з надлишком гідроксиду калію у водному етанолі.

Схема 2.5



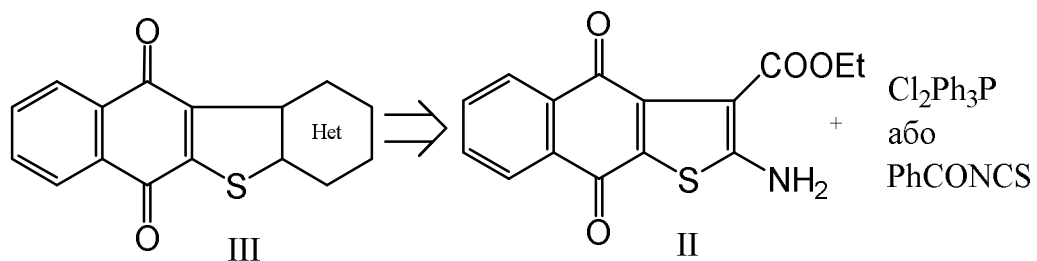
Реакцію проводили спочатку при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 12 год, а потім реакційну масу кип'ятили протягом 2 год. Далі охолоджену суспензію калієвої солі 2-аміно-4,9-діоксонафто[2,3-*b*]тіофен-3-карбонової кислоти **2.6** розбавляли водою до повного розчинення твердої фази, фільтрували і підкислювали фільтрат розбавленою соляною кислотою. Осад, що випав, відфільтровували і висушували на повітрі. Одержані світло-коричневі кристали 2-аміно-4,9-діоксонафто[2,3-*b*]тіофен-3-карбонової кислоти **2.6** мають температуру плавлення > 300°C.

В ІЧ-спектрі хінону **2.6** наявна широка смуга валентних коливань гідроксильної групи при 3600-3450 см<sup>-1</sup>, на відміну від вихідного естеру **2.3**, а в спектрі ПМР відсутні сигнали протонів етильної групи, але присутній широкий синглет в області 11.41 м.ч., що відповідає протону карбоксильної групи.

Механізм гідролізу під дією основи є простим і загально прийнятим, оскільки атаку здійснює сильний нуклеофільний реагент — гідроксил-іон.

**2.4. Синтез 2-арил-4Н-нафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]оксазин-4,5,10-трионів, 2-арилнафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]піримідин-4,5,10(3*H*)-трионів, 3-фенілнафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]піримідин-2,4,5,10(1*H*, 3*H*)-тетраону 5 та 2-тіоксо-2,3-дигідронафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*]піримідин-4,5,10(1*H*)-триону**

Згідно з нашою стратегією, утворення другого конденсованого гетероциклічного кільця базується на участі в цьому процесі естерного та аміно угруповань першого гетероциклічного фрагмента взаємодією з дихлоротрифенілфосфораном або з фенілізоціанатом.

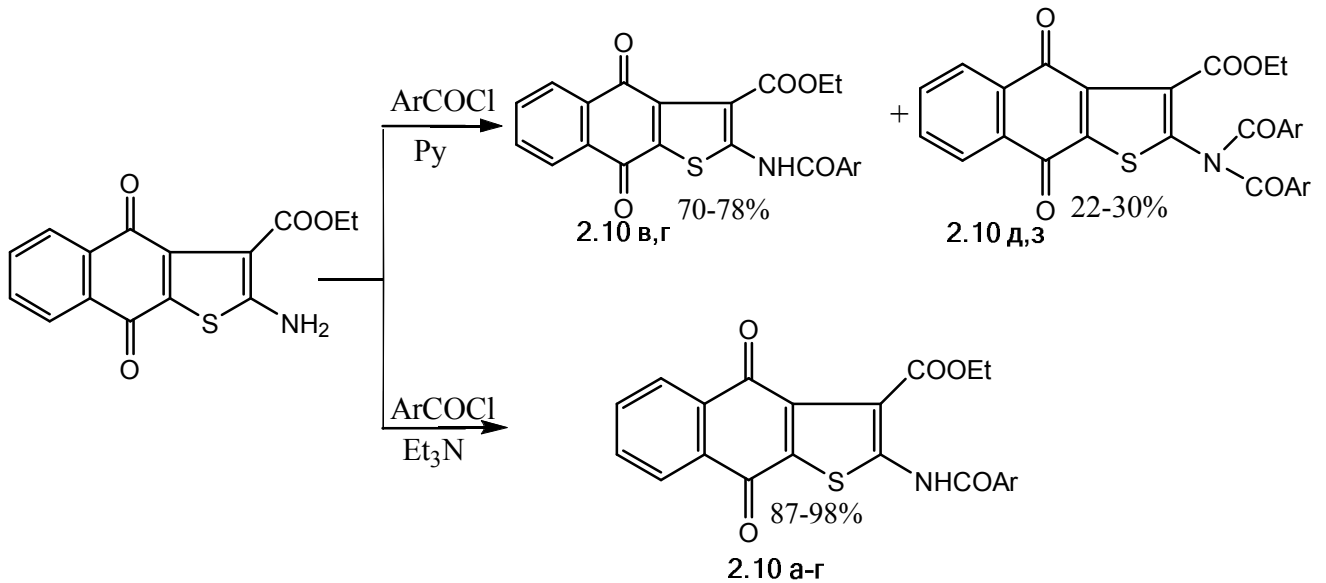


1,4-Нафтохінон та його похідні проявляють широкий спектр фармакологічних властивостей і це показано в [33-56, 60-63] і роботами [82-242]. Їм властива, перш за все, внаслідок споріднення до природних похідних, висока фізіологічна дія та біологічна активність. Враховуючи вище названі властивості хіноїдного та тіофенового циклів у поєднанні з другим гетероциклічним кільцем, можна спрогнозувати розширення спектру біологічної активності.

Відомо, що в енаміноестерах нуклеофільні властивості аміногрупи у третьому положенні дуже слабкі і потребують реагента з високоелектрофільним центром для отримання цільових продуктів з високими виходами. Враховуючи вище сказане, нами було проведено взаємодію 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону **2.6** з різноманітними арилхлорангідридами у різних умовах. У першому випадку реакцію проводили у середовищі піридину при 70<sup>0</sup> С протягом 5 – 7 год. У результаті реакції утворюється суміш 2-моноариламіно- **2.10в** та 2,2-диариламінозаміщених- **2.10д** 3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діонів, у

співвідношенні 2,5:1 (Схема 2.6).

Схема 2.6



Ar=4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> - (б,д); Ph - (г,з)

Ar= 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(а); 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(б); 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(в); Ph-(г)

При проведенні реакції у діоксані з еквімольною кількістю триетиламіну (70 – 80°C, 5 год) ми отримали виключно 2-моноариламіно-3-карбетоксинафто-[2,3-*b*]тіофен-4,9-діони **2.10а-г** з виходом 87-98%; утворення діариламінозаміщених похідних типу **2.10 д,з** у цьому випадку, не спостерігається.

На відміну від тіофендіону **2.3** в ІЧ спектрах амідів **2.10а-г** не спостерігається двох характерних смуг симетричних і асиметричних коливань аміногрупи в області 3500см<sup>-1</sup> і 3300см<sup>-1</sup>, а присутня лише одна смуга поглинання амідного зв'язку NH транс-форми по відношенню до C=O зв'язку при 3260-3186см<sup>-1</sup> і з'являється ще одна інтенсивна смуга валентних коливань карбонільної групи амідного фрагменту при 1660-1650см<sup>-1</sup> в додаток до поглинання двох карбонільних груп хіноїдного кільця при 1690 і 1660 см<sup>-1</sup> та естерного угруповання при 1725-1720 см<sup>-1</sup>.

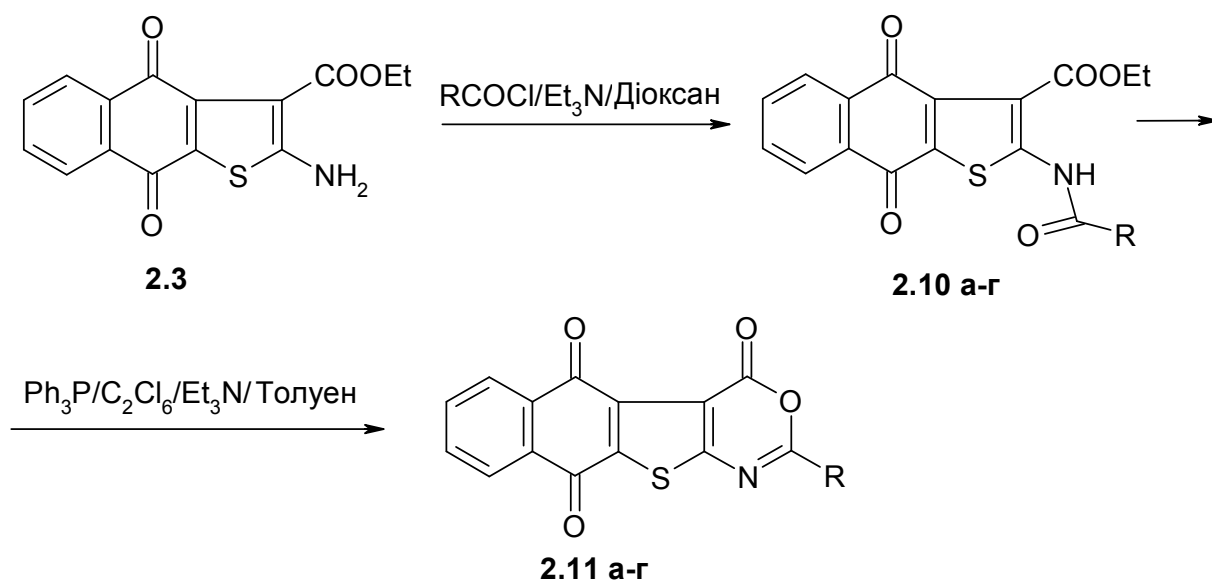
В ІЧ-спектрах діамідних похідних **2.10д,з** взагалі відсутні будь-які смуги

поглинань в області  $3600\text{-}3100\text{см}^{-1}$ , що притаманні  $\text{NH}_2$  або  $\text{NH}$  групам, проте присутні інтенсивні поглинання валентних коливань карбонільних груп при  $1720\text{ см}^{-1}$ ,  $1680\text{см}^{-1}$ ,  $1664\text{см}^{-1}$  і  $1596\text{см}^{-1}$ .

Спектри ПМР моноамідних **2.10а-г** і діамідних **2.10д,з** похідних повністю підтверджують їх структуру (табл.2.1).

При реакції 2-моноариламіно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіюфен-4,9-діонів **2.10 а-г** з дихлоротрифенілфосфораном, який утворюється при взаємодії трифенілфосфіну з гексахлоретаном в толуені при  $70^\circ\text{C}$  протягом 2 год. відбувається утворення раніше неописаних 2-арил-4Н-нафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]оксазин-4,5,10-трионів **2.11 а-г**:

Схема 2.7

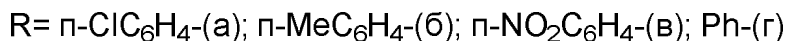
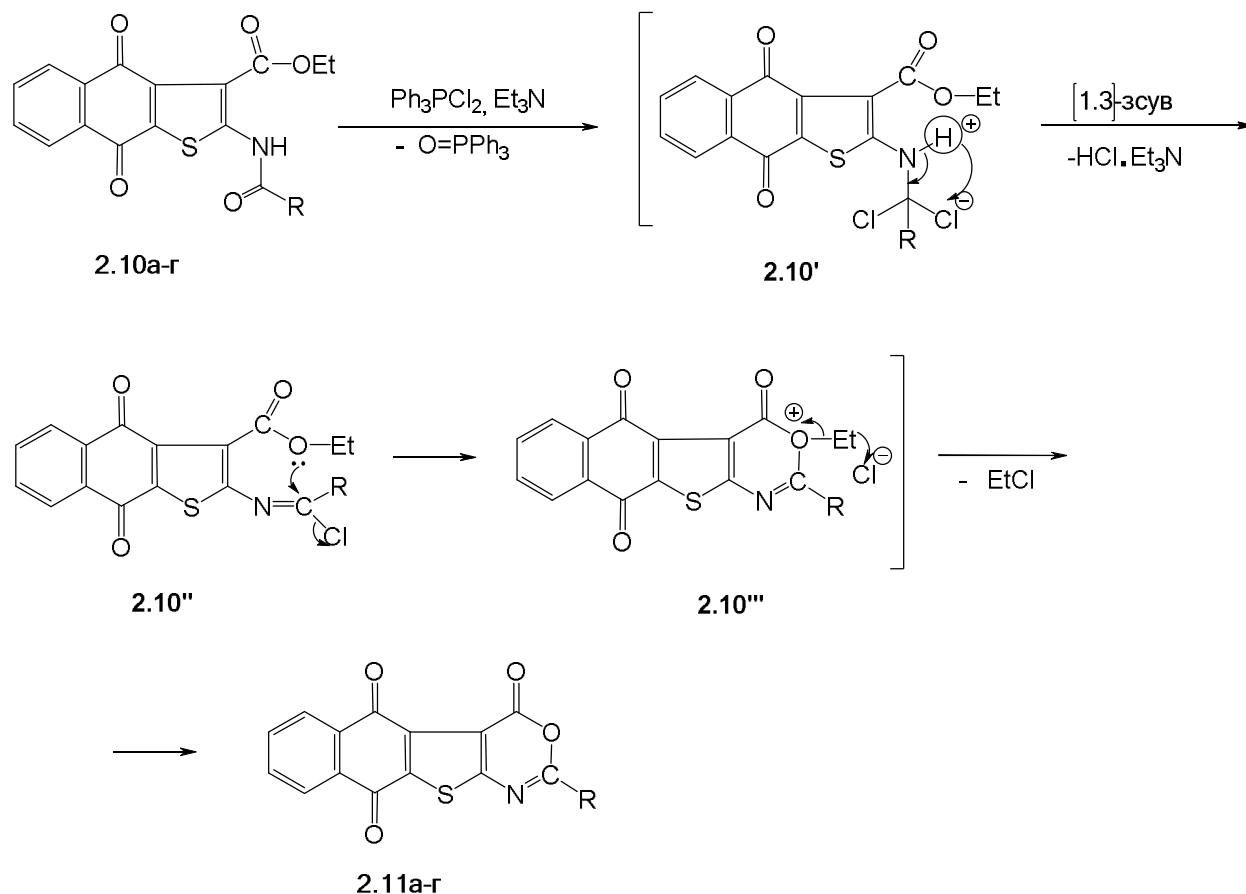


$\text{R} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{-}(\text{а}); 4\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{-}(\text{б}); 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-}(\text{в}); \text{Ph-}(\text{г})$

Імовірний механізм утворення гетероциклічних сполук **2.11 а-г**, на нашу думку, є наступним (схема 2.8)



Схема 2.8

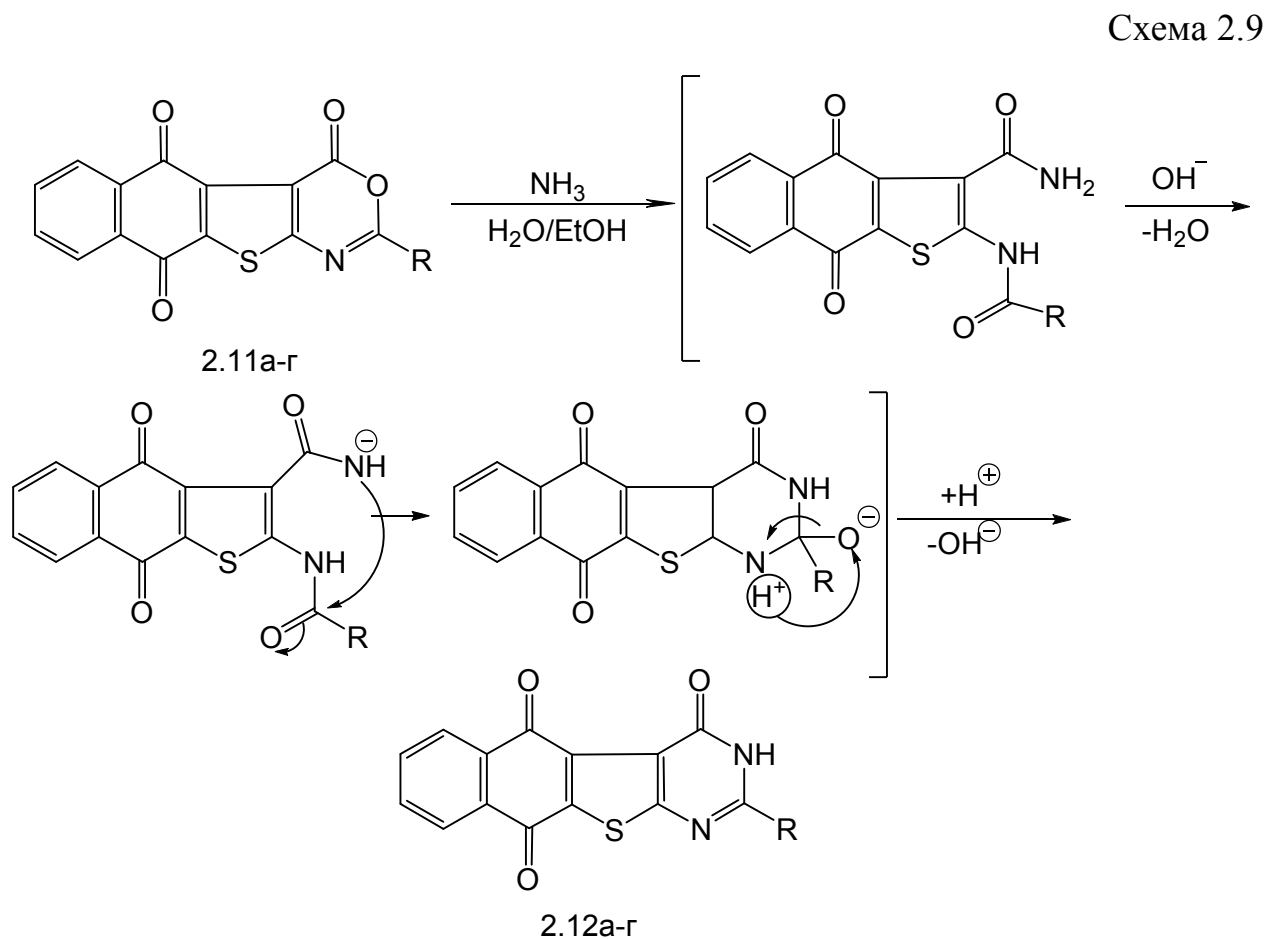


2-Ариламино-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діон **2.10a-г** при взаємодії з дихлортрифенілфосфораном в присутності триетиламіну утворює гемінальний дихлорид **2.10'**, який елімінує хлорогідроген з отриманням інтермедиату у вигляді імідоїл хлориду **2.10''**. Новоутворений електрофільний вуглецевий центр атакується вільною електронною парою атому оксигену естерної групи, утворюючи термодинамічно стійкий шестичленний циклічний інтермедіат **2.10'''**. Елімінування етилхлориду з останнього призводить до стабільного оксазинтриону **2.11a-г** з двома конденсованими гетероциклічними кільцями і повністю узгоджується з розробленою нами стратегією.

Склад та будова 2-арил-4Н-нафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]оксазин-4,5,10-трионів **2.11a-г** підтверджено результатами елементного аналізу (табл. 2.1) та спектральними даними (табл. 2.2), а індивідуальність і чистота продуктів контролювалась ТШХ.

Так, наприклад, в ІЧ-спектрах усіх оксазинтрионів **2.11а-г** присутні характеристична смуга валентних коливань карбонільної групи оксазинового кільця при  $1735\text{-}1730\text{см}^{-1}$ , що характерна такій структурі [255] та дві інтенсивні смуги поглинання, які відповідають двом хіноїдним карбонільним групам при  $1680\text{см}^{-1}$  і  $1660\text{см}^{-1}$ . У спектрах ПМР наявні зсуви ароматичних протонів у всіх сполуках **2.11а-г**, а в оксазинтрионі **2.11б** ще і синглет трьох протонів метильної групи при 2.39 м.ч.

2-Арил-4Н-нафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]оксазин-4,5,10-триони **2.11а-г** дозволяють легко одержати 2-арилнафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]піримідин-4,5,10(3*H*)-триони **2.12а-г**. Імовірний механізм перебігу цього перетворення наступний:



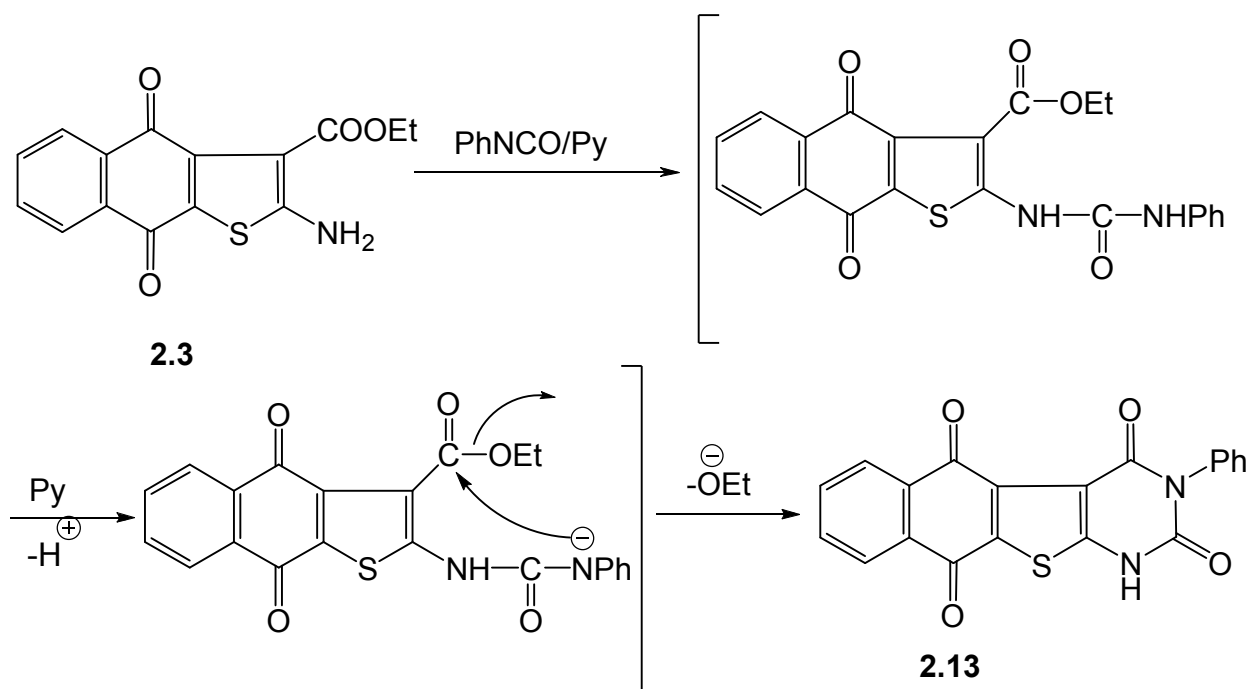
R= p-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(а); p-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(б); p-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(в); Ph-(г)

Піримідинтриони **2.12а-г** утворюються при взаємодії оксазинтрионів **2.11а-г** з аміаком в етанолі при кипінні протягом 1 год, без виділення проміжних сполук і наступною дією 5 % розчину КОН протягом 1 год з виходом 72-78%.

ІЧ-спектри піримідинтрионів **2.12а-г** відрізняються від ІЧ-спектрів оксазинтрионів **2.11а-г** лише наявністю широкої смуги поглинання валентних коливань асоційованої NH-групи при  $3130\text{см}^{-1}$  та невеликим зміщенням в бік низьких частот смуги поглинання карбонільної групи піримідинового кільця при  $1690\text{-}1686\text{см}^{-1}$  і додатковою наявністю синглету імінного протона при 10.40-10.36м.ч. в спектрах ПМР.

Згідно нашої концепції утворення другого конденсованого кільця можливе за участю ізоціанатів. Як приклад, була проведена взаємодія 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону **2.3** з бензілізоціанатом в присутності піридину з утворенням 3-фенілнафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]піримідин-2,4,5,10(1H, 3H)-тетраону **2.13** з виходом 73%. Імовірний механізм цього процесу представлено нижче (схема 2.10):

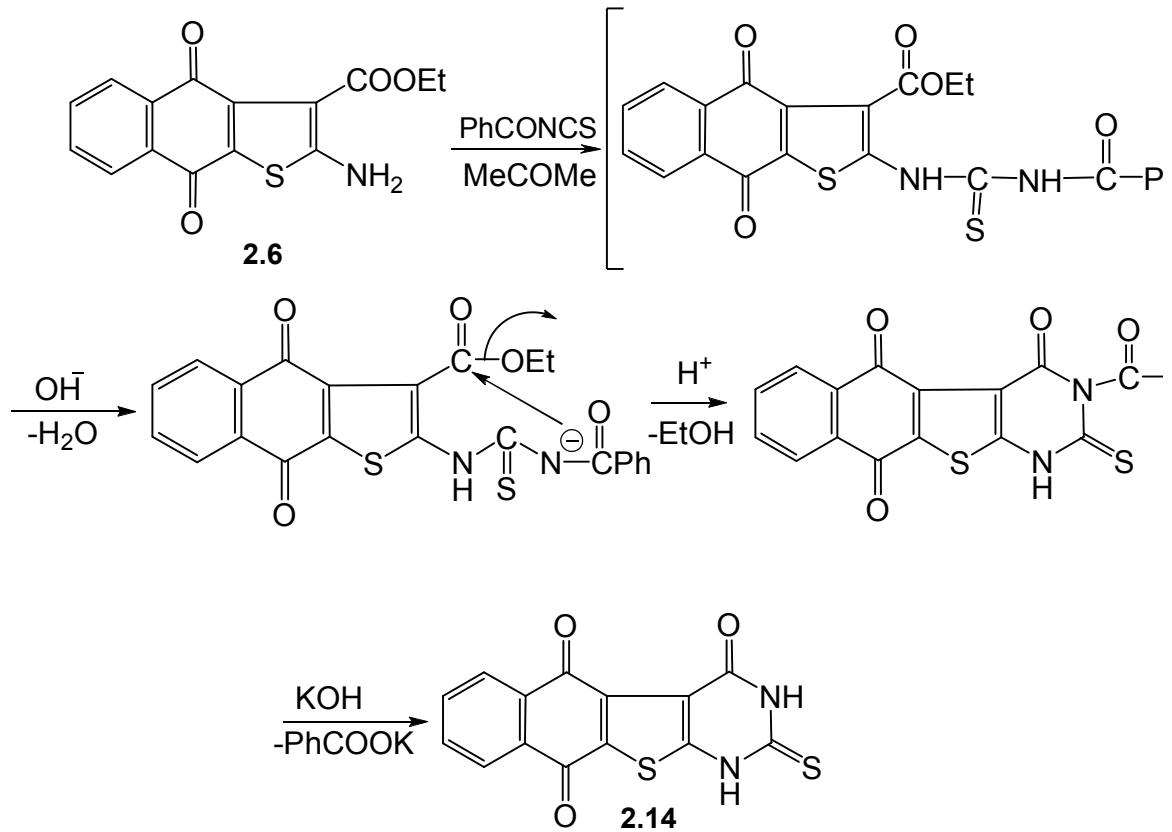
Схема 2.10



При взаємодії тіофендіона **2.3** з бензоїлізотіоціанатом в ацетоні при нагріванні та подальшому лужному гідролізі утворюється 2-тіоксо-2,3-дигідронафто

[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*]4,5,10(1H)-трион **2.14** з виходом 63%. Імовірний механізм перебігу цього перетворення запропонований нижче наведеною схемою.

Схема 2.11



Для 2-арил-4H-нафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]оксазин-4,5,10-трионів **2.11a-г**, 2-арилнафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]піримідин-4,5,10(3H)-трионів **2.12a-г**, 3-фенілнафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]піримідин-2,4,5,10(1H,3H)-тетраону **2.13** та 2-тіоксо-2,3-дигідронафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*]піримідин-4,5,10(1H)-триону **2.14** були проведені квантово-хімічні розрахунки за методом PM3 програми *HyperChem 7* [243], на основі яких встановлені оптимальна просторова будова даних сполук та часткові заряди на атомах (див. Додаток Б), що дозволяє прогнозувати в подальшому напрямки реакцій цих сполук з нуклеофільними та електрофільними реагентами і прогнозувати механізми біологічної дії в живому організмі. Крім того, використання сучасних комп'ютерних технологій для прогнозування біологічної активності [244] (див. Додаток Г) для розшифрування спектрів ПМР [245] (див. Додаток В) дозволяє цілеспрямовано синтезувати не будь-які сполуки, а ті що

відповідають критеріям на основі комп'ютерної обробки. Крім того, розрахунок спектрів  $^1\text{H}$  ЯМР дозволяє відкоректувати віднесення сигналів протонів в реальних спектрах.

Таким чином, нами вперше були синтезовані нові гетероциклічні похідні 1,4-нафтохінону на основі 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону **2.3** - оксазинтриони, піримідинтриони та піримідинтетраони і запропоновані імовірні механізми їх утворення.

## 2.5. Короткі висновки

**1.** Розроблено метод синтезу 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону обробкою 2-хлоро-3-( $\alpha$ -ціано- $\alpha$ -карбетокси)метил-1,4-нафтохінону сульфідом натрію у водно-ацетоновому середовищі при 5-20°C протягом 2 год.

**2.** Розроблено метод синтезу неописаних раніше 2-арил-4Н-нафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]оксазин-4,5,10-трионів взаємодією 2-моноариламіно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діонів з дихлоротрифенілфосфораном (трифенілфосфін+з гексахлоретан) в толуені при 70° С протягом 2 год.

**3.** Розроблено метод синтезу нового 3-фенілнафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]піримідин-2,4,5,10(1Н, 3Н)-тетраону реакцією 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону з фенілізоціанатом в піридині при 75-80°C протягом 5 год.

**4.** Розроблено метод синтезу нового 2-тіоксо-2,3-дигідронафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*]4,5,10(1Н)-триону взаємодією 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону з бензоїлізотіоціанатом в ацетоні при 60°C протягом 2 год.

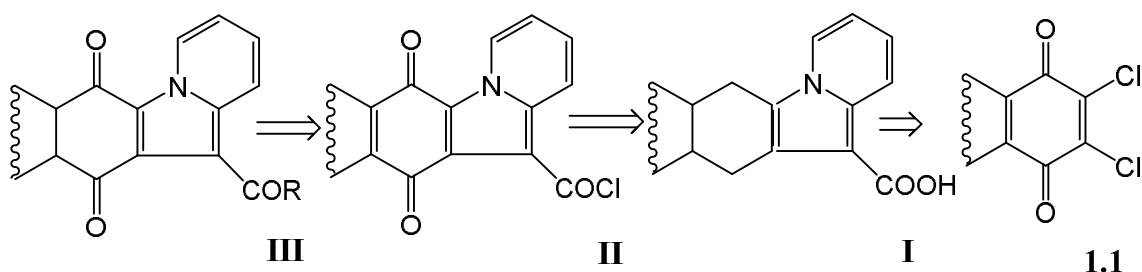
## РОЗДІЛ 3

## СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 6,11-ДІОКСО-6,11-ДИГІДРОБЕНЗО[*f*]ПІРИДО[1,2-*a*]ІНДОЛ-12-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

Враховуючи, що сполуки, які містять хіноїдну структуру, беруть активну участь у процесах перетворення та збереження енергії в живих організмах, а біологічну активність цих молекул часто зумовлюють замісники ароматичного ядра та бокового ланцюга 1,4-нафтохінону. Похідні нафтохінонів здатні регулювати окисно-відновні процеси в організмі, і тим самим впливати на молекулярні механізми обміну кисню в тканинах, а отже, на функцію цілого органу. Таким чином, синтез та біоскринінг нових гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону може привести до створення ефективних малотоксичних лікарських засобів для попередження та лікування гіпоксії, анемії та багатьох інших захворювань, в основі яких лежать порушення енергетичного обміну клітин.

Виходячи з попередніх робіт, які проводились на нашій кафедрі в області досліджень реакцій нуклеофільного заміщення з наступною гетероциклізацією на основі похідних 1,4-нафтохінону, нами був проведений синтез амідних та естерних похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]піридо[1,2-*a*]індол-12-карбонОВОЇ КИСЛОТИ.

Ретросинтетичний аналіз отримання нових гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону полягав у наступному:



I стадія – створення двох конденсованих гетероциклічних кілець на основі взаємодії 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону **1.1** з етилацетатом в піридині як і в попередньому випадку (див. розділ 2);

II стадія – отримання хлорангідриду 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]піридо-

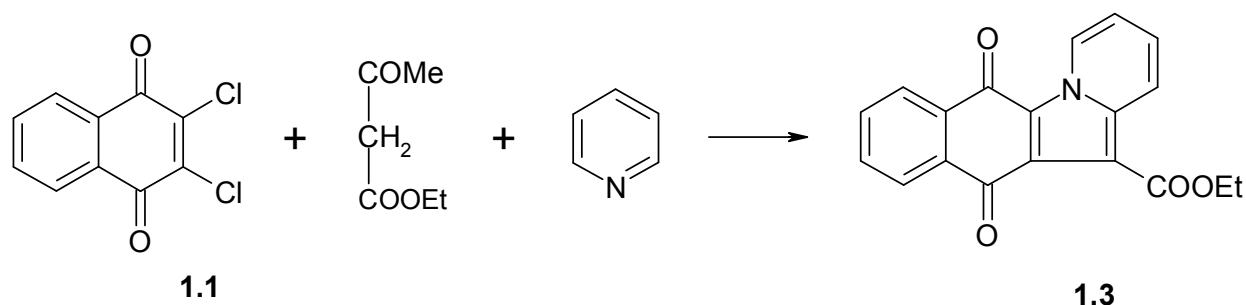
[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти – зручного реагента для подальших синтетичних шляхів утворення нових похідних;

III стадія – синтез нових амідів, естерів та інших похідних за участю реакційно активного хлорангідридного угруповання.

### 3.1. Синтез хлорангідриду 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти

Ресинтез етилату 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти **1.3** був проведений взаємодією 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону **1.1** з ацетооцтовим естером і піридином в етанолі при кипінні [74].

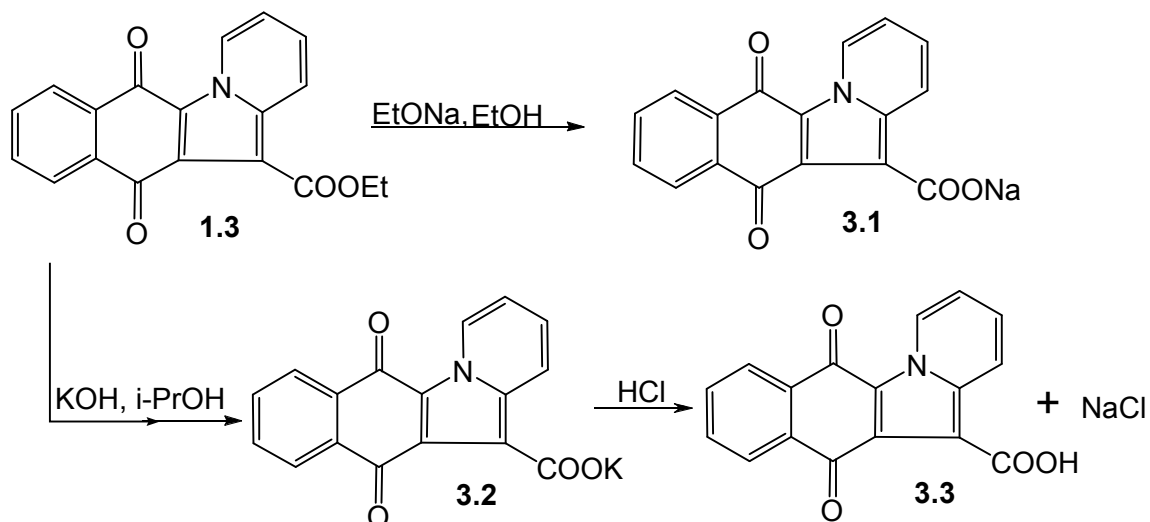
Схема 3.1



В ІЧ-спектрі естеру **1.3** наявна смуга поглинання валентних коливань карбонільних груп при 1735 см<sup>-1</sup> (естерна), 1686 см<sup>-1</sup>, 1664 см<sup>-1</sup> (хіноїдні) та при 1358 см<sup>-1</sup> – зв'язку C-N а зсуви протонів в спектрі ПМР відповідають зробленим віднесенням. Фізико-хімічні константи (Тпл., R<sub>f</sub> = 0.56, хлороформ : гептан : бутанол = 4 : 1 : 1) співпадають з описаними в [74, 104, 120, 121, 130].

При гідролізі етилату 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти **1.3** розчином етилату натрію в етиловому спирті або калієм гідроксидом в ізопропанолі нами були отримані натрієва **3.1** та калієва **3.2** солі 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти, яка при підкисленні надлишком хлоридної кислоти утворювала відповідну кислоту **3.3** майже з кількісним виходом, на відміну від єдиної роботи [130], де авторами одержано дану кислоту з виходом лише 45%.

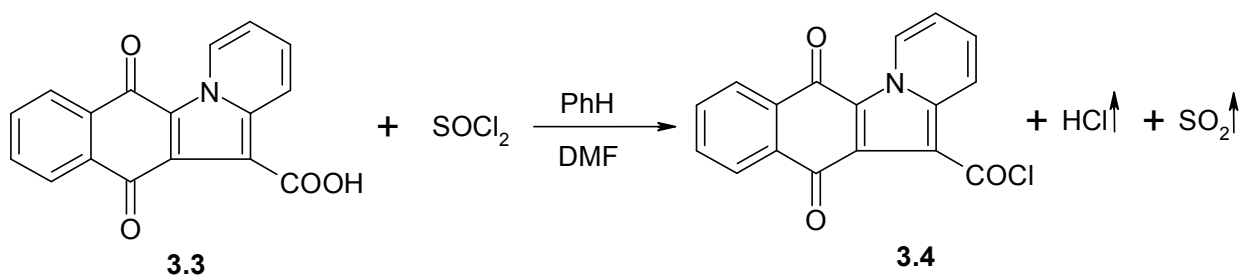
Схема 3.2.



Одержання і виділення натрієвої **3.1** та калієвої **3.2** солей було зумовлене виключно зацікавленістю у біологічних дослідженнях на протишемічну та актопротекторну дії.

Найкращі результати при одержанні хлорангідриду 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]піrido[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти **3.4** були одержані при проведенні взаємодії кислоти **3.3** з надлишком  $\text{SOCl}_2$  в сухому бензені при  $60^\circ\text{C}$  в присутності каталітичних кількостей DMF (до припинення виділення газів), що дозволило скоротити час реакції та зменшити використання хлоруючого реагенту у порівнянні з роботою [259].

Схема 3.3.



Підтвердженням будови хлороангідриду **3.4** є результати елементного аналізу, наявність в ІЧ спектрах характеристичних смуг поглинання карбонільних груп при  $1772\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ ,  $-\text{COCl}$ ) і  $1692\text{cm}^{-1}$  та  $1658\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ , хіноїдні) і зв'язку  $\text{C-Cl}$  при  $720\text{cm}^{-1}$  та позитивна реакція проби Бельштейна.

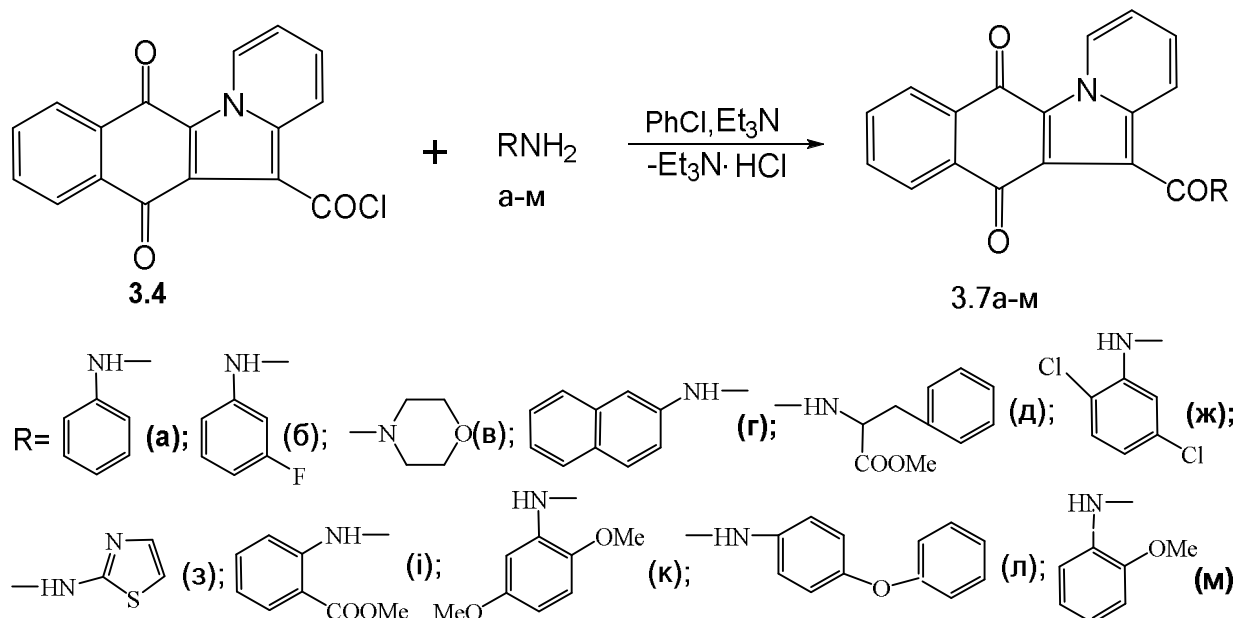


### 3.2. Синтез амідних похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти

В роботах [80, 81, 120, 121, 130, 163, 183, 256-258] проведений синтез ряду алкіл- та деяких ариламідних похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти в різних реакційних умовах. Описаний в літературі [174] метод синтезу амідів 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти взаємодією етилату 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти **1.3** з надлишком аміну, який служить одночасно і реакційним середовищем, може бути застосований лише в реакції з алкільними та гетероциклічними амінами.

Тому нами був вибраний шлях одержання нових раніше неописаних амідних похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти реакцію хлорангідриду 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти **3.4** з амінами при температурі не вищій за 100<sup>0</sup>С в хлорбензені у присутності триетиламіну. Таким чином, були отримані амід **3.7а** [258] та раніше неописані амідні похідні **3.7б-м**.

Схема 3.4



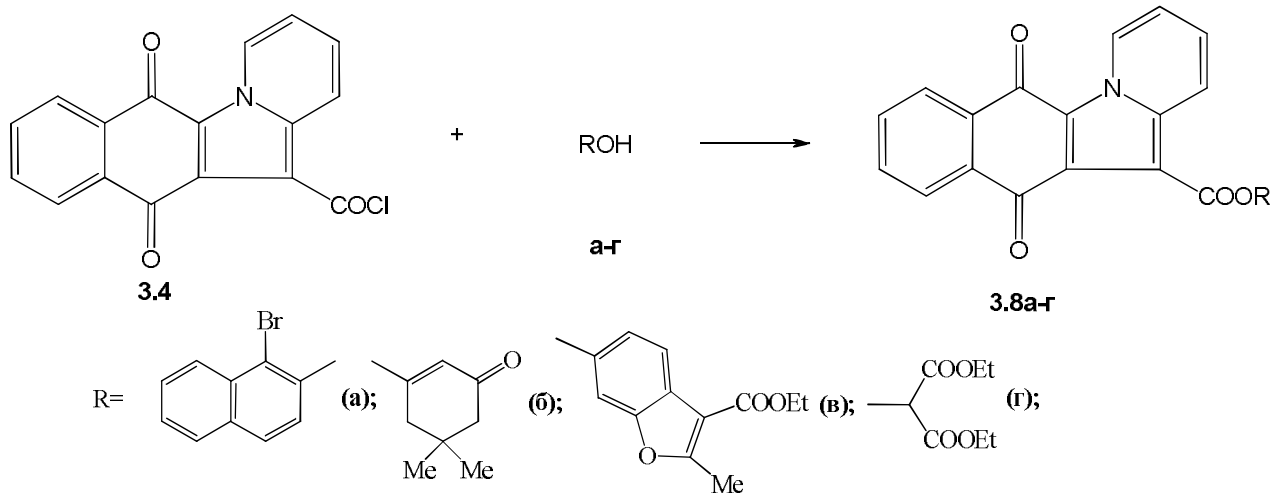
Будова всіх сполук **3.7 а-м** та їх індивідуальність була підтверджена результатами елементного аналізу, спектральними даними (ІЧ- та ПМР) та ТШХ (елюент - хлороформ: бензен, 3:1) - наведені в табл. **3.1** і **3.2**.

### 3.3. Синтез естерів 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти

Оскільки естерні похідні 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти обмежено представлені в літературі [174], а етиловий естер **1.3** проявляє протипухлинну активність [174], доречним було розширення цього ряду похідних з метою пошуку нових біологічно активних сполук.

Реакцією хлорангідриду **3.4** з гідроксивмісними сполуками **a-г** при кімнатній температурі в хлорбензені в присутності триетиламіну були отримані нові естерні похідні **3.8 a-г**. Вибір спиртів **a-г** був обумовлений спектром їх фармакологічних властивостей, а цілеспрямоване введення їх залишків у молекулу гетероциклічного похідного 1,4-нафтохінона повинно підвищити біологічну активність останніх – фунгіцидну, антибактеріальну, інсектицидну, антиоксидантну та інші.

Схема 3.5



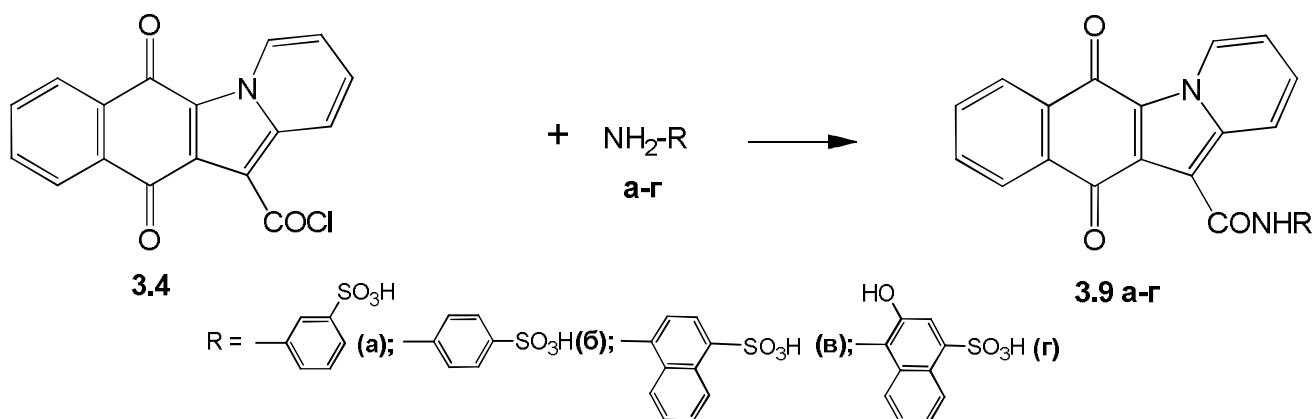
Підтвердженням утворення естерів **3.8 a-д** є наявність в їх ІЧ спектрах характерних інтенсивних смуг поглинання валентних коливань карбонільної групи естерного фрагменту при  $1735\text{cm}^{-1}$  –  $1730\text{cm}^{-1}$  та двох смуг середньої інтенсивності асиметричних і симетричних валентних коливань естерного угруповання С-О-С при  $1280\text{cm}^{-1}$  і  $1050\text{cm}^{-1}$ , відповідно. Крім того, присутні смуги поглинання двох хіноїдних карбонільних груп при  $1690\text{cm}^{-1}$  -  $1680\text{cm}^{-1}$  та  $1668\text{cm}^{-1}$  -  $1646\text{cm}^{-1}$ . Зсув протонів в спектрах ПМР також відповідають зробленим віднесенням та розрахунковими даними за програмою ACD/NMR Predictors [245].

### 3.4. Синтез аміносульфокислотних похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти

Нами вперше було отримано аміносульфокислотні похідні 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти, яке ґрунтується на взаємодії хлорангідриду 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти **3.4** з ариламинами, що містять сульфогрупи в мета- чи пара-положеннях до аміногрупи.

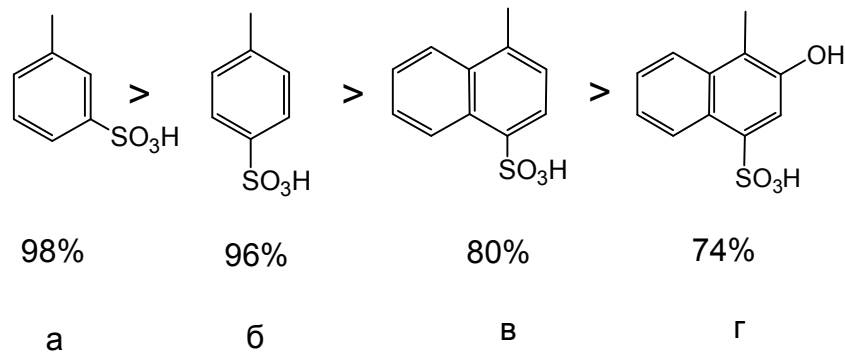
Вибір сульфовмісних амінів зумовлено декількома причинами: по-перше, введення сульфогрупи в молекулу робить останню більш гідрофільною; по-друге – наявність сульфогрупи дозволяє утворювати в реакціях з амінами сульфамідні зв'язки (за аналогіями з сульфамідними препаратами), а по-третє – введення сульфогрупи в структурі похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти мало би привести до появи нових видів біологічної активності.

Схема 3.6



Реакцію проводили при 80<sup>0</sup>С, в хлорбензені у присутності триетиламіну. Для визначення швидкості проходження реакцій взаємодії хлорангідриду 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти **3.4** з ариламиносульфокислотами був використаний наступний підхід: чотири реакції ставили в одних і тих самих умовах і через певні проміжки часу визначали вихід

продуктів реакції (контроль ТШХ). Таким чином, було встановлено наступну закономірність зростання виходів продуктів реакції 3.9а-г в ряду замісників:



З наведеного ряду видно, що більш просторово об'ємні фрагменти нафтилсульфокислот **в**, **г** повільніше реагують в порівнянні з менш об'ємними бензенсульфонатними замісниками **а**, **б**. Також слід врахувати нуклеофільність аміногрупи: це яскраво ілюструє вплив гідроксигрупи в аміносульфокислотному залишку **г** у порівнянні з замісником **в** (орто-ефект), а також при порівнянні фрагментів **а** і **б** (мета-ефект сульфогрупи). Це узгоджується і підтверджує реалізацію  $A_N-E$  механізму приєднання залишку аміносульфокислоти - відщеплення хлороводню.

Склад та будова похідних **3.9а-г** підтверджується результатами елементного аналізу, ТШХ, ІЧ- та ПМР-спектроскопіями. Так, наприклад, в ІЧ-спектрі 4-сульфофеніламіду 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти **3.8б** спостерігали характерні смуги поглинання  $-NH-$  зв'язку при  $3350\text{cm}^{-1}$ , карбонільних груп при  $1725\text{cm}^{-1}$  амідного угруповання та при  $1686\text{cm}^{-1}$  і  $1660\text{cm}^{-1}$  – хіноїдного кільця та сульфогрупи при  $1256\text{cm}^{-1}$  і  $1076\text{cm}^{-1}$ . Аналогічну картину спостерігали і в інших випадках стосовно сполук **3.8 а-г**, за додатковою присутністю смуги поглинання коливань гідроксильної групи в спектрі аміда **3.8г** в діапазоні  $3260\text{cm}^{-1}$ -  $3120\text{cm}^{-1}$ .

Таким чином, одержані нові гетероциклічні похідні 1,4-нафтохінону-сульфоаміди **3.8 а-г** є зручними реагентами для подальших синтезів, а також цікавими об'єктами для біологічних досліджень.

### 3.5. Короткі висновки

1. Розроблені зручні препаративні методики одержання раніше невідомих амідів 2,3-фталойлпіроколін-1-карбонової кислоти реакцією її хлорангідриду з амінами, амінокислотами при 60-80°C в хлорбензені протягом 2 год.

2. Розроблені препаративні методики синтезу естерів 2,3-фталойлпіроколін-1-карбонової кислоти реакцією її хлорангідриду зі спиртами у присутності триетиламіну в хлорбензені при 60°C протягом 2 год.

3. Встановлена залежність швидкості реакції заміщення від полярних та просторових ефектів замісників підтверджує реалізацію  $A_N - E$  механізму приєднання залишку аміноссульфо кислоти - відщеплення хлороводню.

## РОЗДІЛ 4

### БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ S- ТА N- ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНУ

#### 4.1. Комп'ютерний скринінг прогнозованої біологічної активності синтезованих сполук

Сучасний розвиток науки дозволяє використовувати досягнення удосконаленої методології органічного синтезу, яка зазнала досить суттєвих змін. На сьогоднішній день хіміки-синтетики практично відмовились від «сліпого» одержання великої кількості органічних речовин різноманітної будови з їх наступною очисткою і дослідженням можливої біологічної активності методом первинного фармакологічного скринінгу.

Сьогодення вимагає використання новітніх технологій, а саме, комбінаторної хімії, тотального високоефективного скринінгу, віртуального скринінгу, моделювання молекул та ін. Дані підходи можуть бути впроваджені на різних етапах створення лікарських засобів.

Досить перспективним напрямком для реалізації поставлених завдань є використання комп'ютерного прогнозування біологічної активності сполук за допомогою програми *PASS* (Prediction of Activity Spectra for Substances) [244].

*PASS* передбачає приблизно 4535 видів фармакологічних ефектів, механізмів дії (фізіологічних та біохімічних) та специфічних токсичностей (мутагенність, карциногенність, тератогенність, ембріотоксичність) з імовірністю виявлення активності 85% на основі структурної формули сполуки.

Таким чином, *PASS* можна використовувати для прогнозу спектру біологічної дії як для існуючих сполук, так і для сполук, які плануються для синтезу. Хімічна структура представлена в даній програмі у вигляді оригінальних дескрипторів MNA (Multilevel Neighborhoods of Atoms), що мають універсальний характер та з достатньо високою точністю описують різноманітні залежності «структура-дія». Приймаючи до уваги, що підрахунок спектру біологічної активності для 1000

сполук займає приблизно 5 хвилин, застосування програми PASS є одним з ефективних методів для прогнозу спектру активності для багатьох сполук з дослідницьких та комерційних баз.

Застосування PASS є зручним та корисним оскільки відбувається:

- виявлення нових ефектів та механізмів дії для старих сполук;
- знаходження найбільш можливих нових лідерів з відповідним спектром активності серед сполук з дослідницьких та комерційних баз;
- виділення найбільш перспективних сполук для повно-масштабного скринінгу з більшості наявних зразків;
- визначення напрямків скринінгу, які найбільш важливі для індивідуальних сполук.

Значна перевага вищезазначеного напрямку полягає в тому, що на першому етапі відбору потенційних біологічно активних речовин немає необхідності у їх синтезі. Тобто, спочатку створюються віртуальні бібліотеки органічних сполук певного ряду з урахуванням введення в їх структуру відомих фармакофорів, подібності вже існуючим лікарським засобам тощо. Результати прогнозування дозволяють в подальшому синтезувати потенційні сполуки-лідери.

Якщо сполуки-лідери мають активності, які входять до списку активностей, прогнозованих за програмою PASS, ймовірно, стратегія, розглянута вище, є найкращою. Однак така стратегія не може бути використана в двох ситуаціях: фармакологічна мішень, для якої виявлені лідери, є швидше новою і немає сполук в ряду PASS з даною активністю, або компанія не хоче розголошувати сфери інтересів. В такому випадку дві інші стратегії є прийнятні.

Перша стратегія базується на умові, що найбільша різноманітність активностей, прогнозована як імовірна для сполуки, більш ймовірно виявить будь-яку фармакологічну дію. Для кожної сполуки з наявної серії зразків наступне значення може бути розраховане, де  $n$  є числом біологічних активностей в PASS:

$$P = [\sum P_a / (P_a + P_i)] / n$$

Всі сполуки розташовані в порядку зменшення  $P$  значень і сполуки з високим значенням  $P$ , що мають найвищий біологічний потенціал, відбираються для скринінгу.

Друга стратегія базується на умові, що новизна сполук по відношенню до сполук, отриманих з бази PASS, є ймовірно вищою для виявлення нових хімічних об'єктів NCE (New Chemical Entity). Таким чином, сполуки з високою кількістю дескрипторів мають бути включені в ці підгрупи. Обидві стратегії були протестовані на сукупності даних 100000 сполук та показано їх ефективність. В результатах прогнозування можна одержати кількість нових хімічних дескрипторів сполук та число дескрипторів, порівняно з дескрипторами 30 900 сполук бази PASS. Результат прогнозування представлений у вигляді списку активностей з наближенням  $P_a$  і  $P_i$ , побудованому в порядку зменшення залежності  $(P_a - P_i) > 0$ .  $P_a$  та  $P_i$  є оцінками ймовірності сполуки бути активною та неактивною відповідно для кожного виду активності спектру біологічної дії. Їх значенні змінюються в межах від 0.000 до 1.000. При  $P_a > 0.7$  сполука має подібну дію до експериментальної, але в цьому випадку шанс даної сполуки бути аналогом відомого фармакологічного препарату є дуже високим. Якщо  $0.5 < P_a < 0.7$  сполука має подібну дію до експериментальної, але ця ймовірність менша і сполука не є подібною до відомого фармакологічного препарату. При  $P_a < 0.5$  сполука не відповідає експериментальній активності, проте присутність даної активності, підтвердженої експериментом, може стати новим хімічним об'єктом.

Максимальна похибка прогнозування  $P_i$  розраховується для всіх сполук та активностей. Показано, що середнє значення становить 0,137. Таке значення є достатнім для практичного використання в системі PASS, особливо приймаючи до уваги, що чутливість випадкового допущення у випадку всіх видів активності є  $1/400=0.0025$ .

Проте існують обмеження для PASS:

- правильність прогнозу PASS для будь-якого типу активності є швидше задовільною, коли в базі кількість сполук має активність не більше 5;
- PASS наближення може бути застосований до т. з. «лікоподібних» субстанцій;



- PASS не може прогнозувати спектр дії для нових сполук, якщо всі їх дескриптори є новими і відсутні у базі програми. Якщо сполука має більше 2 нових дескрипторів, то результати прогнозування можуть бути розглянуті експериментально;
- у деяких випадках PASS прогнозує одночасно дії агоніста та антагоніста. Таким чином, тільки експеримент може класифікувати біологічну активність сполуки, споріднену до відповідного рецептора.

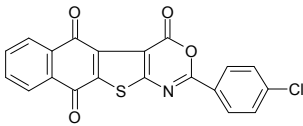
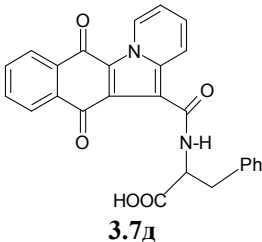
У разі співпадіння результатів біологічних випробувань з даними комп'ютерного прогнозування є можливість застосування сполук-лідерів для створення віртуальних бібліотек потенційних біологічно активних речовин.

Був проведений прогнозований скринінг синтезованих сполук з  $P_a > 0,2$ . (див. Додаток Г)

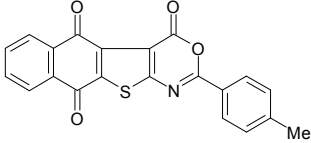
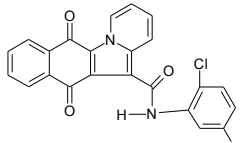
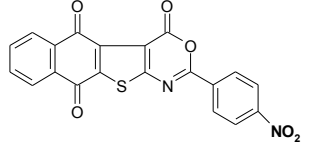
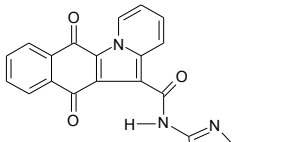
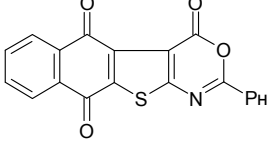
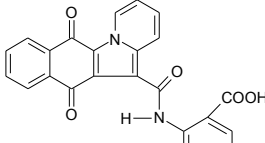
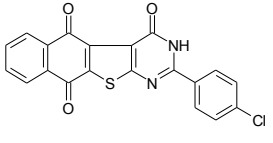
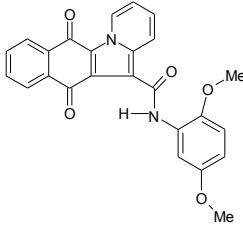
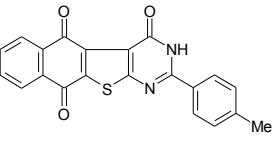
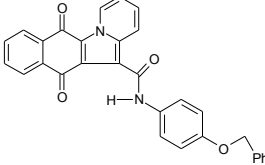
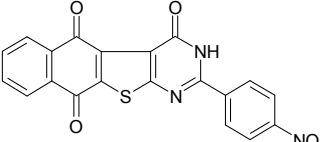
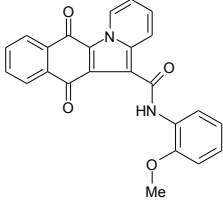
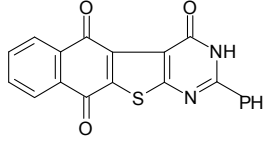
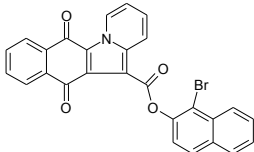
Для синтезованих сполук були одержані значення прогнозованих фармакологічних ефектів, зокрема для антибактеріальної та фунгіцидної активностей, а також прораховано ймовірність токсичності одержаних сполук (див. табл.4.1, 4.2).

Таблиця 4.1

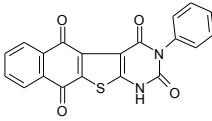
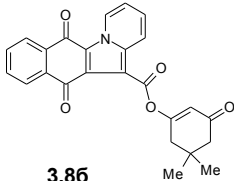
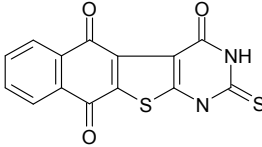
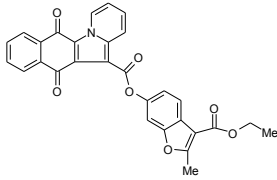
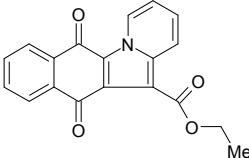
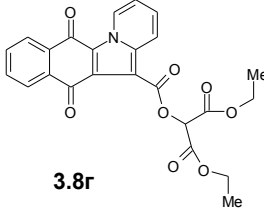
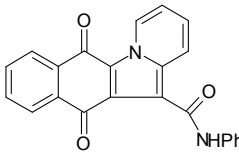
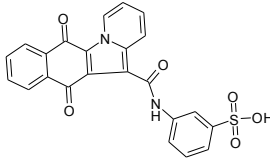
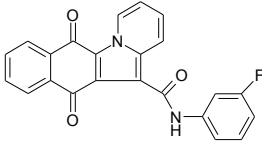
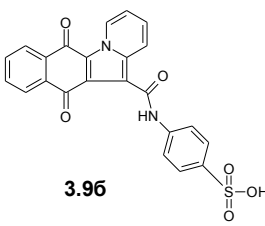
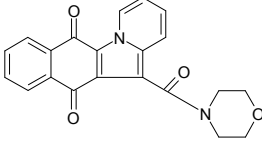
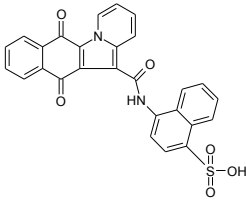
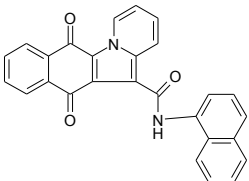
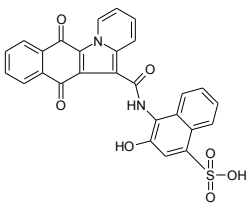
Прогнозована антибактеріальна та фунгіцидна дії  
синтезованих сполук ( $P_a > 0,2$ )

Формула	Прогнозована антибактеріальна дія ( $P_a$ )	Прогнозована фунгіцидна дія ( $P_a$ )	Формула	Прогнозована антибактеріальна дія ( $P_a$ )	Прогнозована фунгіцидна дія ( $P_a$ )
1	2	3	4	5	6
 <p>2.11a</p>	0,438	0,312	 <p>3.7d</p>	0,666	0,418

Продовж.табл. 4.1

1	2	3	4	5	6
 <p><b>2.11б</b></p>	0,448	0,319	 <p><b>3.7ж</b></p>	0,511	0,524
 <p><b>2.11в</b></p>	0,485	0,205	 <p><b>3.7з</b></p>	0,690	0,453
 <p><b>2.11г</b></p>	0,512	0,328	 <p><b>3.7и</b></p>	0,518	0,486
 <p><b>2.12а</b></p>	0,475	0,374	 <p><b>3.7к</b></p>	0,662	0,480
 <p><b>2.12б</b></p>	0,408	0,380	 <p><b>3.7л</b></p>	0,539	0,534
 <p><b>2.12в</b></p>	0,440	0,330	 <p><b>3.7м</b></p>	0,671	0,658
 <p><b>2.12г</b></p>	0,458	0,398	 <p><b>3.8а</b></p>	0,223	0,398

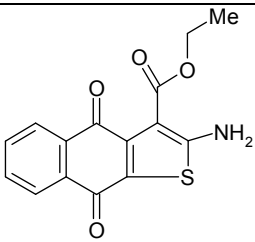
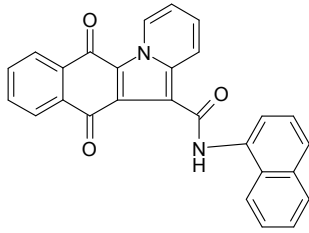
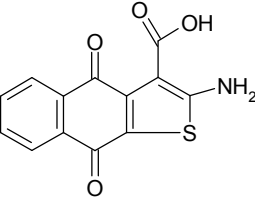
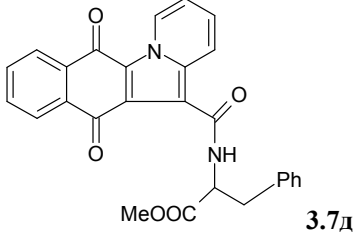
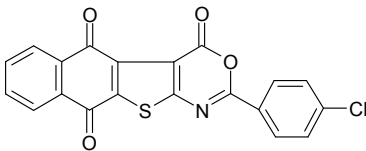
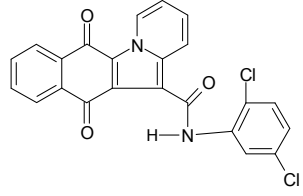
Продовж. табл. 4.1

1	2	3	4	5	6
 <p><b>2.13</b></p>	0,444	0,308	 <p><b>3.8b</b></p>	0,303	0,456
 <p><b>2.14</b></p>	0,390	0,421	 <p><b>3.8B</b></p>	0,301	0,419
 <p><b>1.3</b></p>	0,579	0,449	 <p><b>3.8r</b></p>	0,242	0,375
 <p><b>3.7a</b></p>	0,644	0,645	 <p><b>3.9a</b></p>	0,623	0,477
 <p><b>3.76</b></p>	0,722	0,531	 <p><b>3.96</b></p>	0,623	0,493
 <p><b>3.7B</b></p>	0,583	0,425	 <p><b>3.9B</b></p>	0,425	0,499
 <p><b>3.7r</b></p>	0,586	0,564	 <p><b>3.9r</b></p>	0,545	0,512

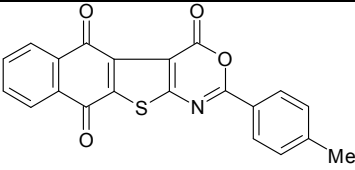
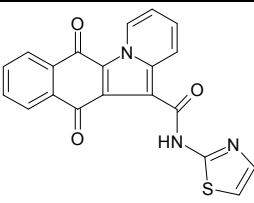
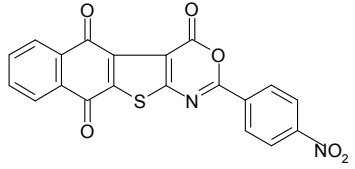
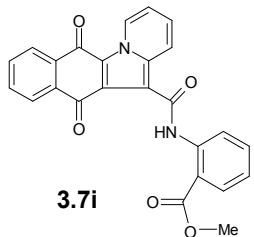
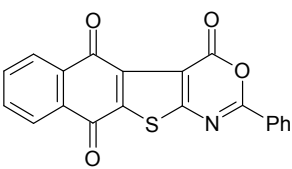
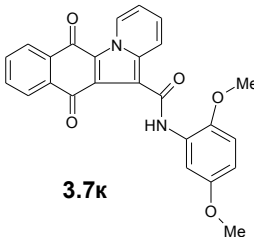
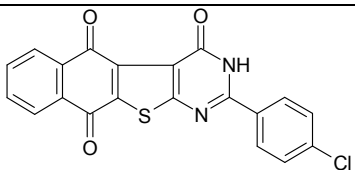
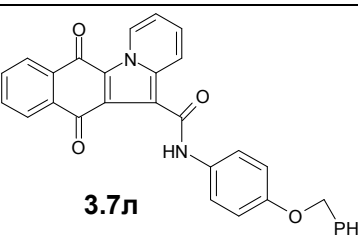
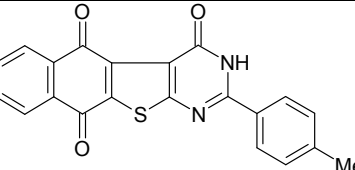
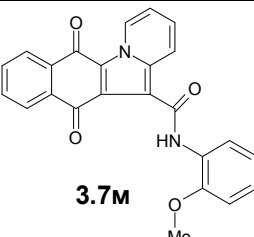
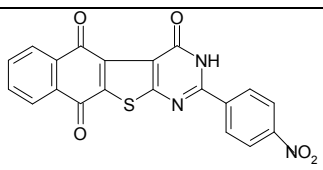
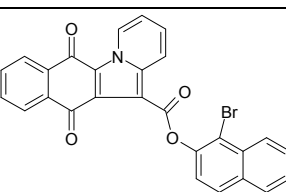
Аналіз таблиці 4.1 показує, що прогнозована антибактеріальна активність для гетероциклічних систем на основі тіофеннафтохінонів з атомом азоту в циклі при  $R_a > 0,3$  незначна, для естерів – вона дуже мала, а для ариламідів та сульфоариламідів пінаколінової кислоти ймовірність її виявлення досить висока ( $0,69 < R_a < 0,5$ ). Для прогнозованої фунгіцидної активності характерні значення в переважній більшості в межах  $0,65 > R_a > 0,38$ , що свідчить про можливу експериментальну фунгіцидну дію синтезованих сполук.

Таблиця 4.2

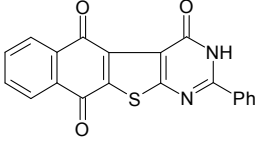
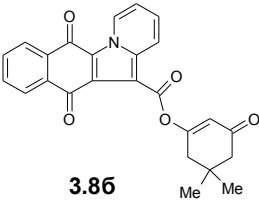
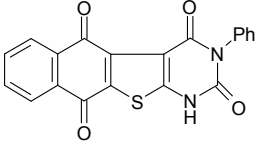
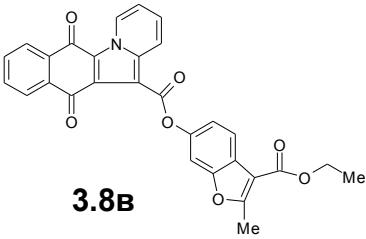
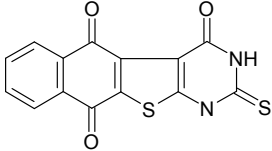
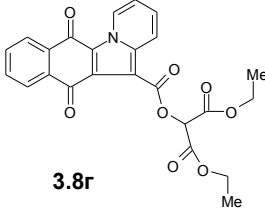
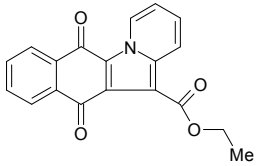
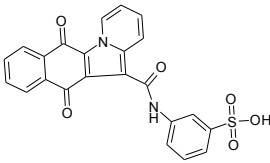
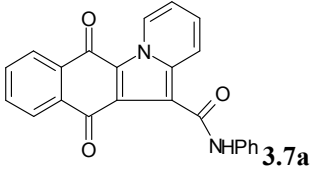
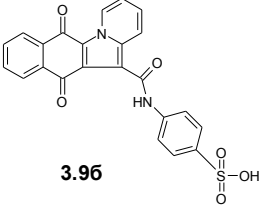
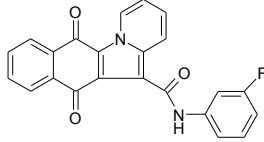
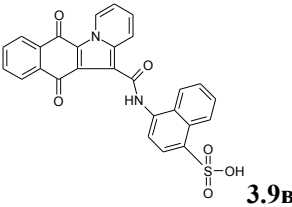
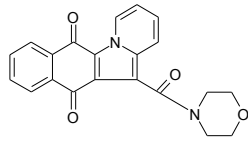
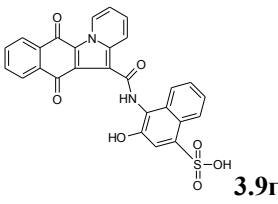
Токсичність синтезованих сполук ( $R_a > 0,3$ )

Формула	Значення $R_a$	Формула	Значення $R_a$
1	2	3	4
 <p>2.3</p>	0,976	 <p>3.7Г</p>	0,520
 <p>2.6</p>	0,979	 <p>3.7Д</p>	0,445
 <p>2.11a</p>	0,449	 <p>3.7Ж</p>	0,468

Продовж. табл. 4.2

1	2	3	4
 <p><b>2.116</b></p>	0,483	 <p><b>3.7з</b></p>	0,501
 <p><b>2.11в</b></p>	0,489	 <p><b>3.7i</b></p>	0,416
 <p><b>2.11г</b></p>	0,478	 <p><b>3.7к</b></p>	0,485
 <p><b>2.12a</b></p>	0,375	 <p><b>3.7л</b></p>	0,494
 <p><b>2.12б</b></p>	0,416	 <p><b>3.7м</b></p>	0,519
 <p><b>2.12в</b></p>	0,428	 <p><b>3.8a</b></p>	0,402

Продовж. табл. 4.2

1	2	3	4
 <p><b>2.12r</b></p>	0,397	 <p><b>3.8b</b></p>	0,363
 <p><b>2.13</b></p>	0,408	 <p><b>3.8B</b></p>	0,395
 <p><b>2.14</b></p>	0,321	 <p><b>3.8r</b></p>	0,360
 <p><b>1.3</b></p>	0,468	 <p><b>3.9a</b></p>	0,709
 <p><b>3.7a</b></p>	0,496	 <p><b>3.9b</b></p>	0,740
 <p><b>3.7b</b></p>	0,475	 <p><b>3.9B</b></p>	0,624
 <p><b>3.7B</b></p>	0,416	 <p><b>3.9r</b></p>	0,501

При використанні даних, одержаних квантово-хімічними розрахунками за програмою *HyperChem 7* та *PASS*, для ариламіносульфокислотних похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти, зокрема значень на атомі сірки, можна побудувати нижченаведену залежність:

Таблиця 4.3

Квантово-хімічні та прогнозовані дані для ариламіносульфокислотних похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти

Сполука	Заряд на атомі сірки	Прогнозована антибактеріальна дія (Pa)	Прогнозована фунгіцидна дія (Pa)
<b>3.9а</b>	2,398893	0,623	0,477
<b>3.9б</b>	2,398885	0,623	0,493
<b>3.9.в</b>	2,396218	0,425	0,499
<b>3.9г</b>	2,390453	0,545	0,512

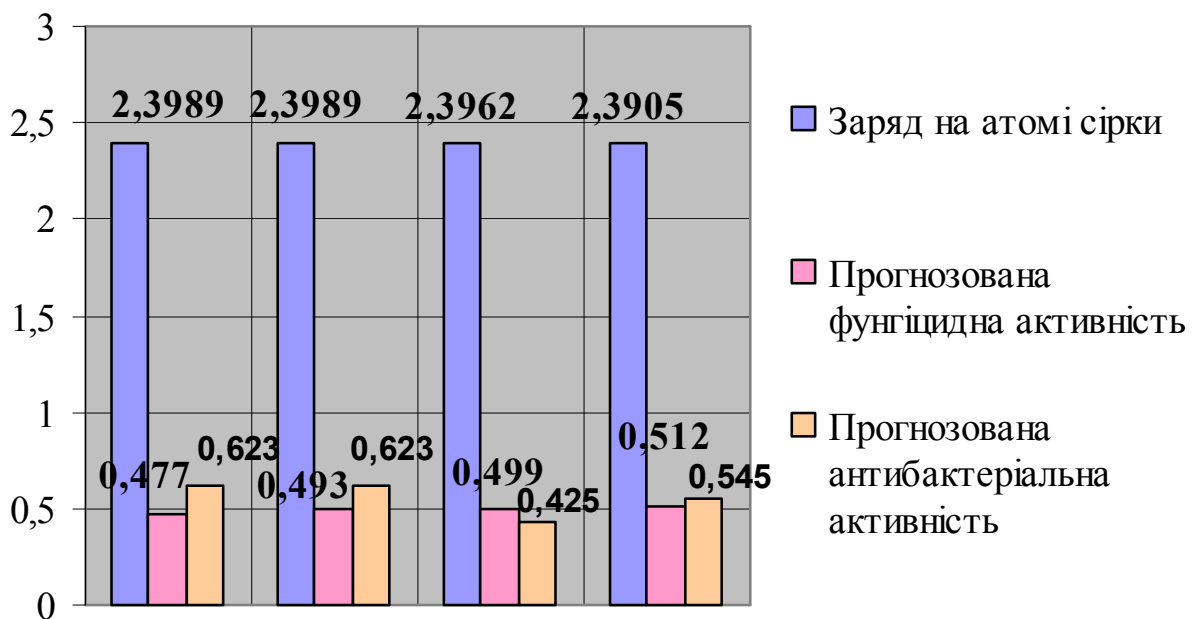


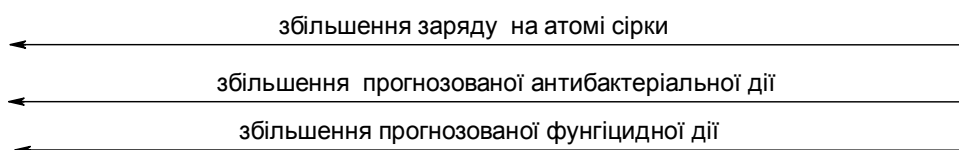
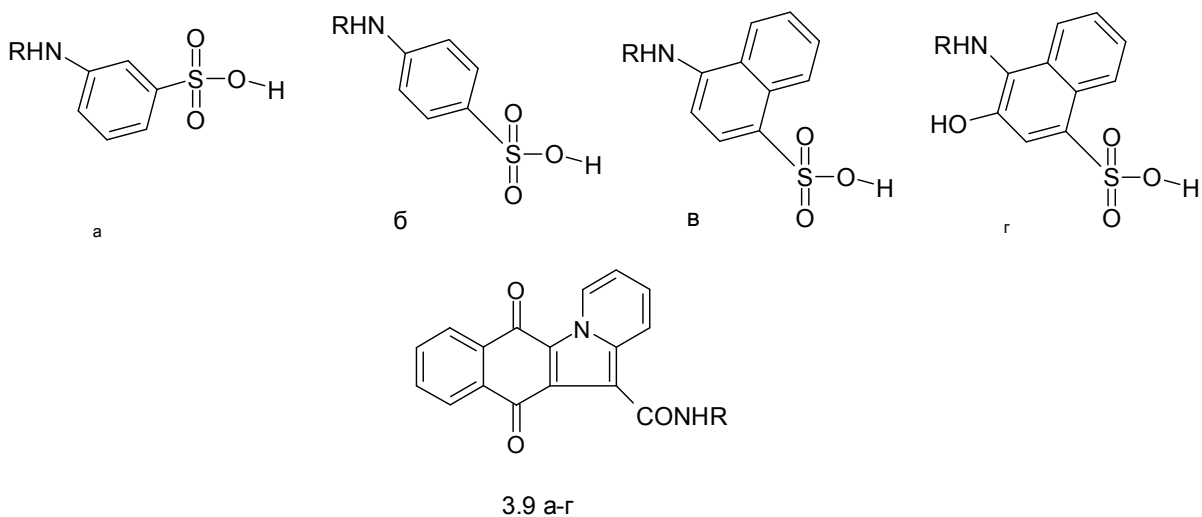
Рис.4.1 Залежність величини заряду атому сірки від значень прогнозованих антибактеріальної та фунгіцидної активностей

Таблиця 4.4

Квантово-хімічні та прогнозовані дані для ариламіносульфокислотних похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти

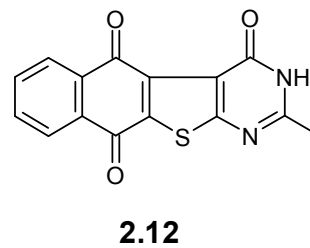
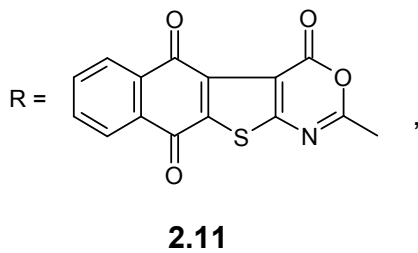
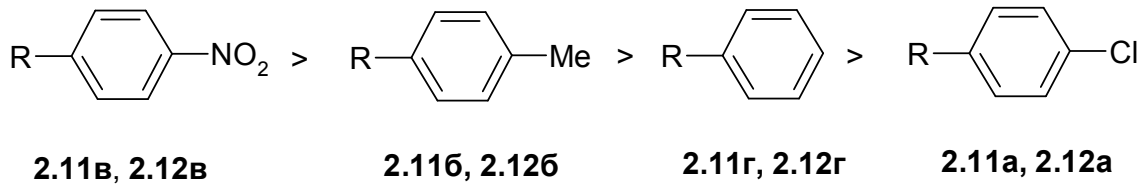
Сполука	Прогнозована токсичність (Pa)	Загальна енергія молекули, ккал/мол
мета-сульфофеніл <b>3.9а</b>	0,740	-120180
пара-сульфофеніл <b>3.9б</b>	0,709	-120179
аміносульфонафтил <b>3.9в</b>	0,624	-131805
аміногідрокисульфонафтил <b>3.9г</b>	0,501	-138582

При збільшенні значення заряду на атомі сірки в синтезованих ариламіносульфокислотних похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти спостерігається збільшення прогнозованої антибактеріальної дії, в той самий час як фунгіцидна дія знижується в ряду:



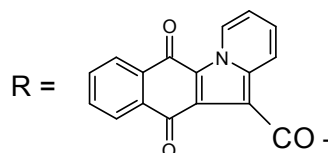
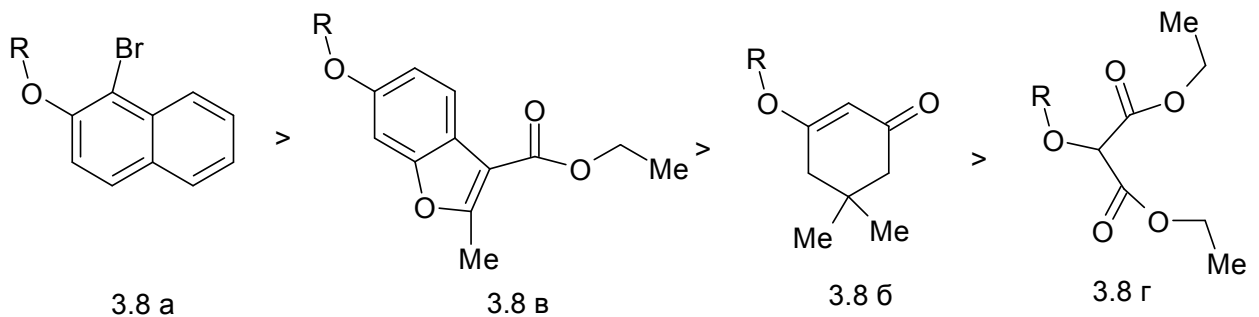


При обробці даних прогнозованої токсичності для оксазинтрионів та піримідинтрионів спостерігається зниження Ра токсичності в ряду замісників для наступних гетероциклічних систем, де R:



На основі прорахованих даних за програмою *PASS* можна зробити висновок, що гетероциклізація 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону з утворенням нових, раніше неописаних, циклів сприяє зниженню токсичності синтезованих сполук. Заміна атому кисню у оксазиновому кільці на атом азоту в піримідиновому циклі приводить до зниження токсичності піримідинтрионів.

Для естерів 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти токсичність зменшується в ряду замісників:



Як видно з табл. 4.2 естерна група дещо знижує токсичність синтезованих сполук.

Таким чином, серед синтезованих сполук прогнозована токсичність для тіофеннафтохінонових гетероциклів дещо знижується при заміні атому кисню у оксазиновому кільці на атом азоту в піримідиновому циклі, а в ряду похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[f]пірідо[1,2-а]індол-12-карбонової кислоти прогнозована токсичність збільшується при переході естерна група < амідна група < амідоарилсульфогрупа.

Для всіх синтезованих сполук у спектрі прогнозованих фармакологічних активностей за *PASS* було виділено основні види біологічної активності, для яких ймовірність виявлення в експериментальних дослідженнях становить більше 0,7: протизапальна, протівірусна, антидіабетична, антиішемічна, психотропна, дерматологічна та імунодепресивна. У табл. 4.5 та на рис.4.2 представлено процентне співвідношення сполук з яскраво вираженими прогнозованими фармакологічними діями. Серед даних сполук найбільший процентний внесок має протизапальна дія.

Таблиця 4.5

Процентне співвідношення сполук з яскраво вираженими прогнозованими фармакологічними діями ( $P_a > 0,7$ )

Прогнозована фармакологічна дія	Кількість сполук з такою дією	Процентний вміст сполук з даною дією, %
Антимікробна	13	19
Протівірусна	7	10
Антидіабетична	5	8
Антиішемічна	10	15
Психотропна	12	18
Дерматологічна	12	18
Імунодепресивна	8	12

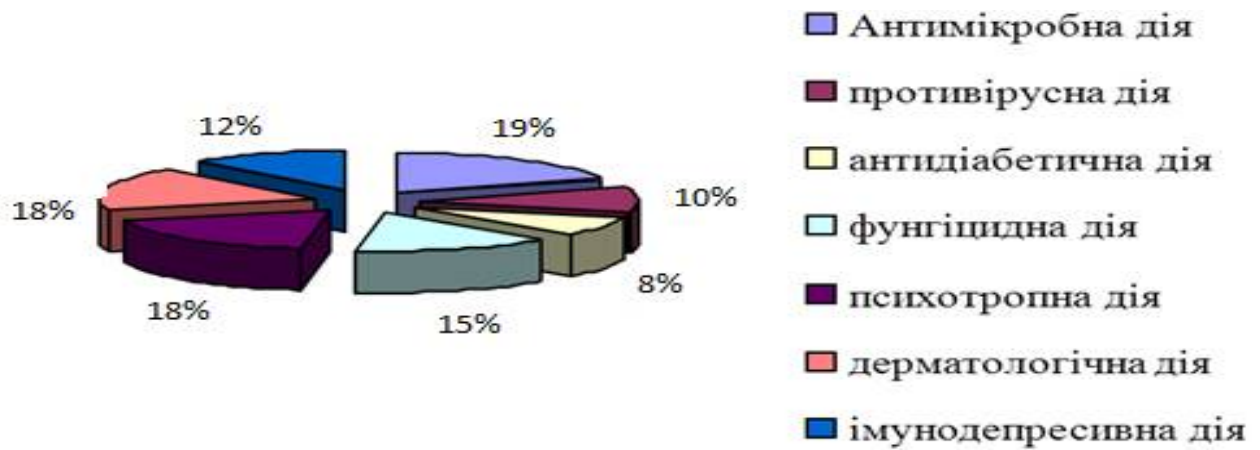


Рис.4.2 Діаграма з прогнозованою активністю за програмою PASS

Таким чином, проведений прогноз біологічної активності за комп'ютерною програмою *PASS* та встановлені залежності зв'язку «структура-дія» з використанням розрахункових методів *HyperChem 7* дозволяють оцінити перспективність синтезу та досліджень гетероциклічних систем на основі 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону та похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти.

## 4.2. Експериментальне дослідження антимікробної та фунгіцидної активності синтезованих сполук

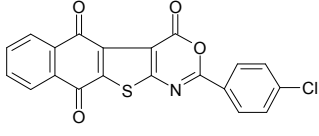
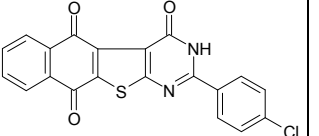
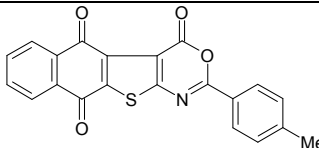
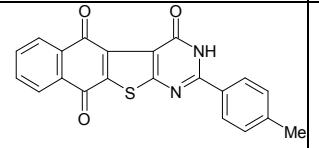
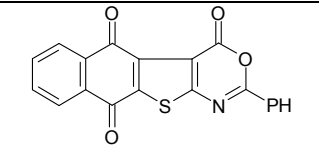
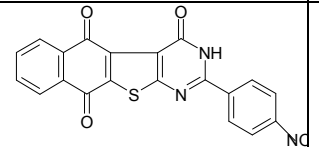
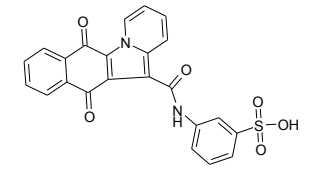
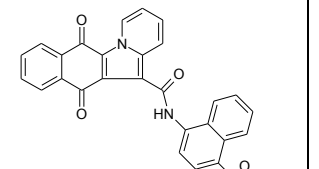
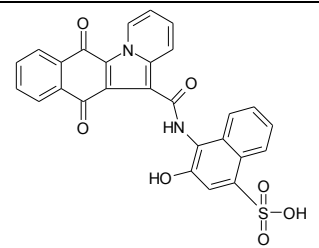
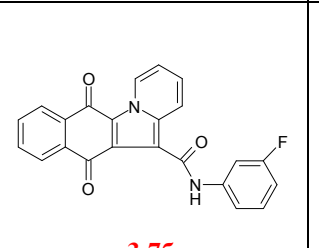
### 4.2.1. Антимікробна активність одержаних похідних

Протимікробну активність оцінювали за мінімальною бактеріостатичною (МБсК) та мінімальною бактерицидною (МБцК) концентрацією, що виражається мг/см<sup>3</sup> та вивчали по відношенню до таких культур, як *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*.

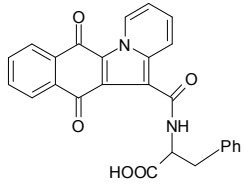
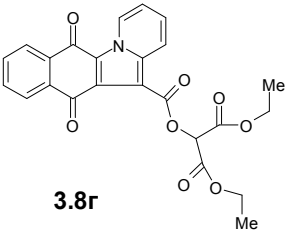
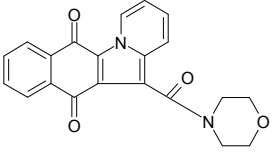
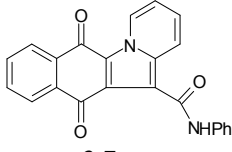
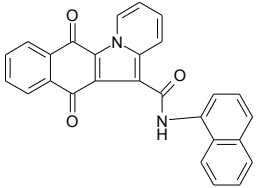
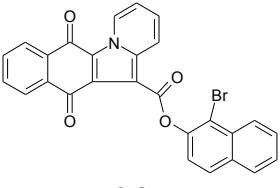
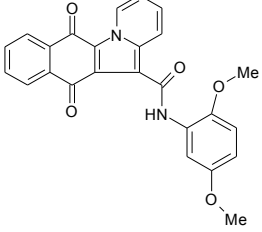
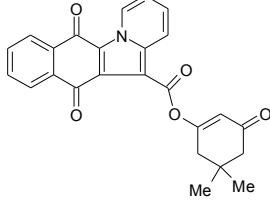
Частина сполук виявила помірно виражену антимікробну активність. Проте були відзначені речовини з яскраво вираженою активністю, про що свідчать дані табл. 4.6.

Таблиця 4.6

## Антимікробна активність похідних 1,4-нафтохінону

Сполука	Діаметр зон, мм		Сполука	Діаметр зон, мм	
	Культура бактерій			Культура бактерій	
	St.aureus	E.coli		St.aureus	E.coli
1	2	3	4	5	6
 2.11a	23	0	 2.12a	19	7
 2.11б	27	0	 2.12б	19	10
 2.11г	30	0	 2.12в	17	8
 3.9a	28	20	 3.9б	29	21
 3.9г	30	22	 3.7б	24	20

Продовж. табл. 4.6

1	2	3	4	5	6
 <p><b>3.7д</b></p>	25	12	 <p><b>3.8г</b></p>	15	0
 <p><b>3.7в</b></p>	28	22	 <p><b>3.7а</b></p>	18	12
 <p><b>3.7г</b></p>	17	15	 <p><b>3.8а</b></p>	12	0
 <p><b>3.7к</b></p>	21	8	 <p><b>3.8б</b></p>	10	0
ДХНХ (фігон)	20	17	Оксацилін	24	0

Для фігону (ДХНХ) та оксациліну, як еталонів, діаметри зон затримки росту становлять: *St.aureus* – 20 та 24 мм, *E.coli* – 17 та 0 мм, відповідно.

Штам *St.aureus* є високочутливим до досліджуваних сполук: **2.11б, г, 3.9а,в,г, 3.7д,в** порівняно з оксациліном та фігоном, які в свою чергу проявляють вибіркочуву дію на грам-позитивні бактерії. Сполуки за антимікробною дією на грам-позитивні бактерії переважають ДХНХ та оксацилін. Відсутність зон затримки росту бактерій *E.coli* для сполук **2.11а,б,в, 3.8а,б,г** свідчать про те, що досліджувані речовини у

даних концентраціях не проявляють антимікробної дії стосовно грам-негативних бактерій.

*E.coli* виявилася чутливою до сполук **3.9а,в,г** та **3.7,б,в**, на відміну від оксациліну, який не володіє антимікробною активністю по відношенню до цього штаму.

Сполуки **3.9а,в,г** і **3.7б,в** мають вищі показники, ніж фігон по дії на грам-негативні бактерії *E.coli*.

При аналізі даних табл. 4.6 можна вивести наступну залежність між будовою та антимікробною дією досліджених сполук:

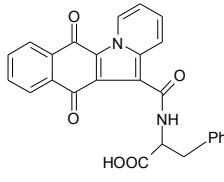
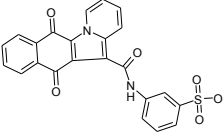
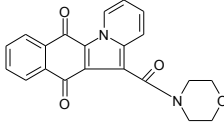
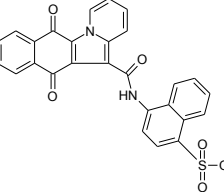
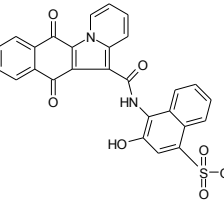
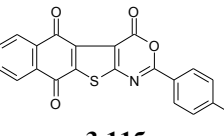
- введення замісника з сульфогрупою підвищує активність проти грам-позитивних та знижує дію стосовно грам-негативних мікроорганізмів;
- заміна атому кисню на атом азоту в гетероциклічній системі зменшує дію на грам-позитивні бактерії та збільшує дію на грам-негативні;
- наявність естерної групи в молекулі похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-1-карбонової кислоти **3.8а, б, г** значно знижує антимікробну дію порівняно з амідами.

Застосування методу серійних розведень для вивчення антибактеріальних властивостей синтезованих сполук підтвердило попередні результати щодо вибіркової дії досліджуваної речовини на грам-позитивні бактерії, а також дало змогу отримати кількісні дані чутливості тестових мікроорганізмів.

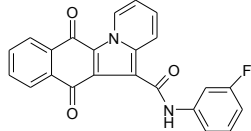
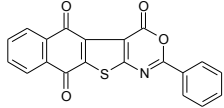
В результаті були встановлені наступні МБсК та МБцК. Дані наведені в табл. 4.7.

Таблиця 4.7

## Антимікробна активність синтезованих сполук

Сполука	Мінімальні бактеріостатичні та бактеріцидні концентрації, мг/дм <sup>3</sup>			
	<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Escherichia coli</i>	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
 <b>3.7д</b>	3,125	6,25	12,5	12,5
 <b>3.9а</b>	3,125	1,57	6,25	12,5
 <b>3.7в</b>	0,8	12,5	6,25	12,5
 <b>3.9в</b>	0,8	0,4	0,8	6,25
 <b>3.9г</b>	0,8	0,8	1,57	3,125
 <b>3.11б</b>	1,57	3,125	12,5	12,5

Продовж. табл. 4.7

1	2	3	4	5
 <p><b>3.76</b></p>	3,125	12,5	6,25	12,5
 <p><b>3.11g</b></p>	0,8	1,57	0,8	3,125
Фігон	1,57	3,125	1,57	3,125

Як еталон порівняння був взятий фігон, для якого МБСК та МБЦК становлять відповідно: *St.aureus* - 25мг/дм<sup>3</sup>, *E.coli*- 400 мг/дм<sup>3</sup>. У результаті проведених досліджень було встановлено, що синтезовані сполуки **3.9в,г** і **3.11г** проявляють бактериостатичну та бактерицидну активність в значно менших концентраціях, ніж фігон.

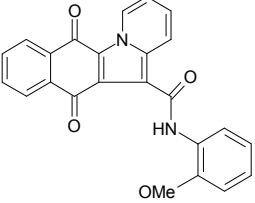
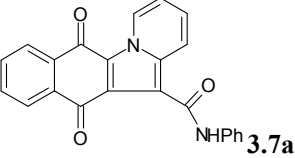
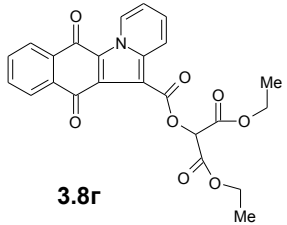
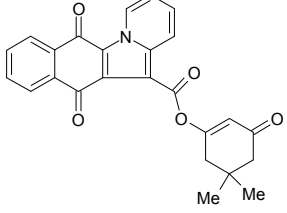
#### 4.2.2. Фунгіцидна активність синтезованих сполук

Дослідження фунгіцидної активності були проведені на грибах *Candida tenuis*, *Pennicillium chrysogenum*, *Pennicillium vitalae*, *Aspergillus niger*, *Saccharomyces cerevisiae*. Як еталон був взятий фігон.

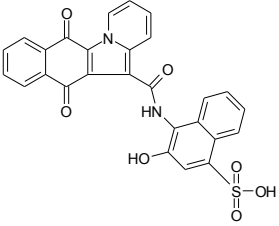
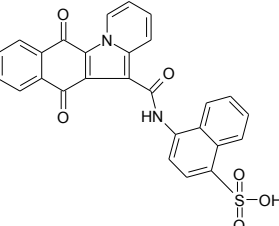
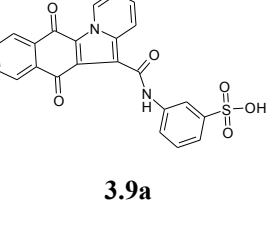
Фунгістатичну дію досліджуваних препаратів спостерігали у відповідних концентраціях протягом перших 48 год (табл. 4.8).



## Фунгіцидна активність синтезованих сполук

Сполука	Концентрація мкг/диск	Зона пригнічення росту грибів, мм				
		C. tenuis	P. chrysogenum	P. vitalae	A. niger	S. cerevisiae
1	2	3	4	5	6	7
 <b>3.7m</b>	100	27	36	26	13	27
	60	25	35	21	10	25
	20	13	25	18	0	15
 <b>3.7a</b>	100	19	0	21	0	28
	60	17	0	19	0	26
	20	11	0	10	0	10
 <b>3.8g</b>	100	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	0	0
	20	0	0	0	0	0
 <b>3.8b</b>	100	18	0	0	0	0
	60	18	0	0	0	0
	20	17	0	0	0	0

Продовж. табл. 4.8

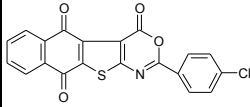
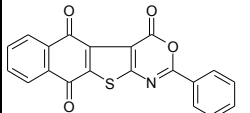
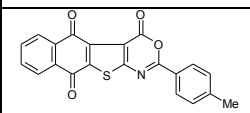
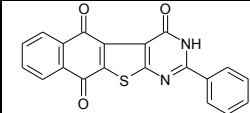
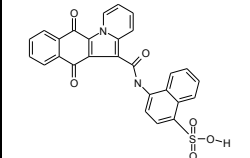
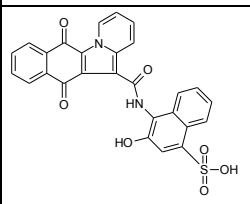
1	2	3	4	5	6	7
 <p><b>3.9г</b></p>	100 60 20	25 23 18	23 18 11	22 18 6	24 20 17	23 20 14
 <p><b>3.9в</b></p>	100 60 20	19 18 18	29 24 18	17 18 16	35 34 27	17 16 15
 <p><b>3.9а</b></p>	100 60 20	17 16 13	22 18 14	15 11 0	29 27 12	22 22 18
Фігон	100 60 20	17 17 12	22 18 14	22 18 6	23 23 17	23 20 14

Аналіз наведених даних таблиці 4.8. показує, що серед досліджених сполук фунгіцидною активністю володіють сполуки **3.7а,м** та **3.9а,в**. Для інших характерна фунгіцидна активність на рівні контролю, або зовсім відсутня для деяких штамів грибів.

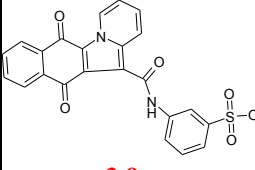
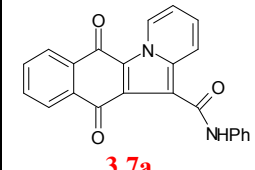
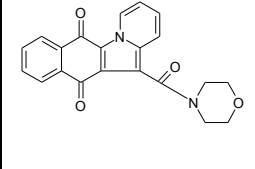
### 4.3. Дослідження рістрегулюючої дії

Для виявлення фізіологічної активності деяких синтезованих сполук-лідерів проводилося вивчення їх впливу на проростки вівса та крес-салату в лабораторних умовах.

## Рістрегулююча активність синтезованих сполук

Сполука	Концентрація, %	<i>Avena sativa L.</i> (овес посівний)			<i>Lepidium sativum L.</i> (крес-салат)	
		Довжина, мм		Схожість, %	Довжина коріння, мм	Схожість, %
		корінь	стебло			
1	2	3	4	5	6	7
 <b>2.11a</b>	0,01	-	-	-	20	105
	0,001	9	10	50	16	84
	0,0001	25	46	116	17	89
 <b>2.11г</b>	0,01	-	-	-	10	53
	0,001	21	42	83	12	63
	0,0001	10	12	100	15	79
 <b>2.11б</b>	0,01	-	-	-	15	93
	0,001	15	33	116	18	93
	0,0001	20	43	133	19	102
 <b>2.12г</b>	0,01	-	-	-	15	79
	0,001	23	20	91	15	79
	0,0001	24	27	96	18	95
 <b>3.9в</b>	0,01	-	-	-	22	116
	0,001	11	30	86	18	95
	0,0001	26	43	122	19	100
 <b>3.9г</b>	0,01	26	23	50	23	121
	0,001	28	27	83	25	132
	0,0001	43	35	83	24	126

Продовж. табл. 4.9

1	2	3	4	5	6	7
 <b>3.9a</b>	0,01	32	19	116	10	60
	0,001	42	30	133	13	90
	<b>0,0001</b>	<b>68</b>	<b>59</b>	<b>167</b>	<b>25</b>	<b>116</b>
 <b>3.7a</b>	0,01	10	12	50	16	93
	<b>0,001</b>	<b>55</b>	<b>59</b>	<b>166</b>	<b>16</b>	<b>106</b>
	0,0001	40	32	101	22	116
 <b>3.7b</b>	0,01	35	18	116	20	105
	0,001	58	49	133	21	110
	0,0001	58	46	130	22	116
Фігон	0,01	39	41	88		
	0,001	38	49	99	-	-
	0,0001	41	53	108		

- ріст відсутній

Отримані результати (табл. 4.9.) свідчать, що серед синтезованих сполук є регулятори росту.

Концентрації в межах 0,001%, 0,0001% переважно виявились рістстимулюючими, схожість при таких концентраціях більша за визначену для контролю та еталону. Отже, підвищеною ріст стимулюючою активністю по відношенню до проростків вівса та крес-салату володіють феніламід 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти **3.7a** та метасульфонілфеніламід 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти **3.9a**.

Таким чином, аналізуючи теоретично (за програмою PASS) та експериментально одержані дані антибактеріальної та фунгіцидної активності, можна зробити висновок, що комп'ютерний скринінг для багатьох сполук був

підтверджений за даними видами біологічної активності експериментальним скринінгом. Цей факт є ще одним підтвердженням перспективності та необхідності використання прогнозування фармакологічних ефектів за допомогою он-лайн програми *PASS*.

Отже, за результатами аналізу експериментальних даних антимікробної, фунгіцидної та рістрегулюючої активностей можна запропонувати використання синтезованих похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти та похідних 2-аміно-4,9-діоксонафто[2,3-*b*]тіофен-3-карбонової кислоти для обробки насіння різних сільськогосподарських культур, що буде сприяти підвищенню їх схожості, збільшенню розміру проростків та біомаси. Також деякі з цих сполук можуть бути використані одночасно для запобігання грибковим і бактеріальним захворюванням рослин. Таким чином, синтезовані нові S- та N-гетероциклічних похідних нафтохінону потребують наступних ґрунтовних досліджень як з хімічної, так і з біологічної точки зору.

#### **4.4. Молекулярний докінг у прогнозуванні біологічної активності**

Протягом останніх років досягнуто значного прогресу в ідентифікації генів, порушення яких призводять до розвитку новоутворень. Важливу роль у виникненні та у подальшому рості пухлин відіграють порушення контролю клітинного циклу, регуляції процесів апоптозу та активація шляхів внутрішньоклітинної передачі мітогенного сигналу.

Проведення докінгових досліджень і створення віртуальних бібліотек сполук, що в основному є структурними аналогами речовин з відомою активністю, є сучасним підходом до планування постановки синтезу. Результати молекулярного докінгу базуються на співставленні афінностей стандартного ліганду та досліджуваних сполук до різноманітних біомішеней. Отримані дані дозволяють встановити старуктури-лідери та визначити «будівельні блоки» (скафолди) молекул для дизайну нових речовин та пошуку напрямків оптимізації їїмічних структур.

Докінгові дослідження проводили на базі пакету програмного забезпечення компанії OpenEye Scientific Software, який включає програми FLIPPER, VIDA, Fred Receptor, Babel3, Omega2 та FRED. За допомогою програми Fred Receptor було отримано активні зони білків BCL-X1, PPAR $\gamma$ , тубуліну та фрагменту ДНК для проведення докінгу.

У результаті проведеного докінгу встановлено середній рівень афінності досліджуваних сполук із фрагментом тубуліну. Отже, було встановлено відповідні рівні зв'язування сполук із фрагментом НК, білками BCL-X1, PPAR $\gamma$ .

BCL-X1 (B-cell lymphoma-extra large) – являє собою трансмембранний мітохондріальний білок. Він є членом сім'ї антиапоптичних білків Bcl-2, які запобігають “виходу” вмісту мітохондрії в цитоплазму під дією цитохрому C, що привело б до активації каспаз та “загибелі” клітини.

Структури протеїну Bcl-XL (2YXJ), фрагменту полімеру тубуліну (код 1SA1), PPAR $\gamma$  рецептора (код 1FM6), епідермального фактору росту (EGFR – код 1M17) та фрагменту ДНК (2DES) були отримані з Protein Data Bank (PDB).

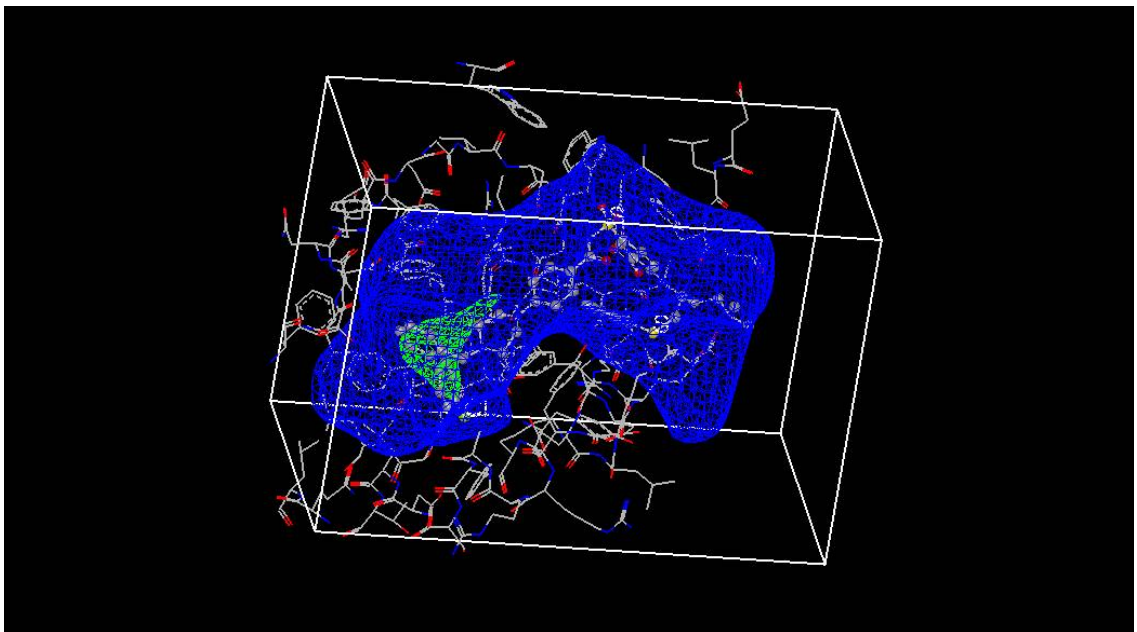


Рис. 4.3. Рецептор отриманий із кристалографічної моделі BCL-X<sub>L</sub> (код 2YXJ, розширення 2.2Å, стандартний білковий ліганд 4-{4-[(4'-chlorobiphenyl-2-yl)methyl]piperazin-1-yl}-n-{[4-((1r)-3-(dimethylamino)-1-[(phenylthio)methyl]propyl} amino)-3-ityrophenyl]sulfonyl}benzamide) [246]

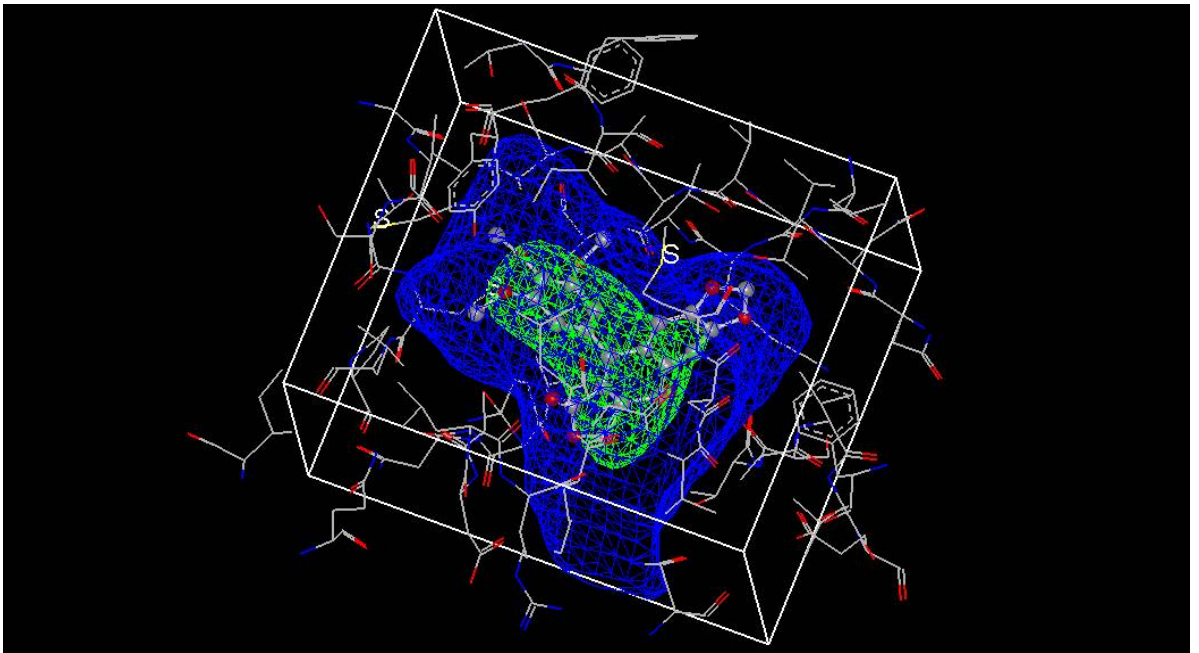


Рис. 4.4. Рецептор отриманий із кристалографічної моделі фрагменту тубуліну (код 1SA1, розширення  $4.2\text{\AA}$ , стандартний білковий ліганд–препарат Подофілотоксин) [247]

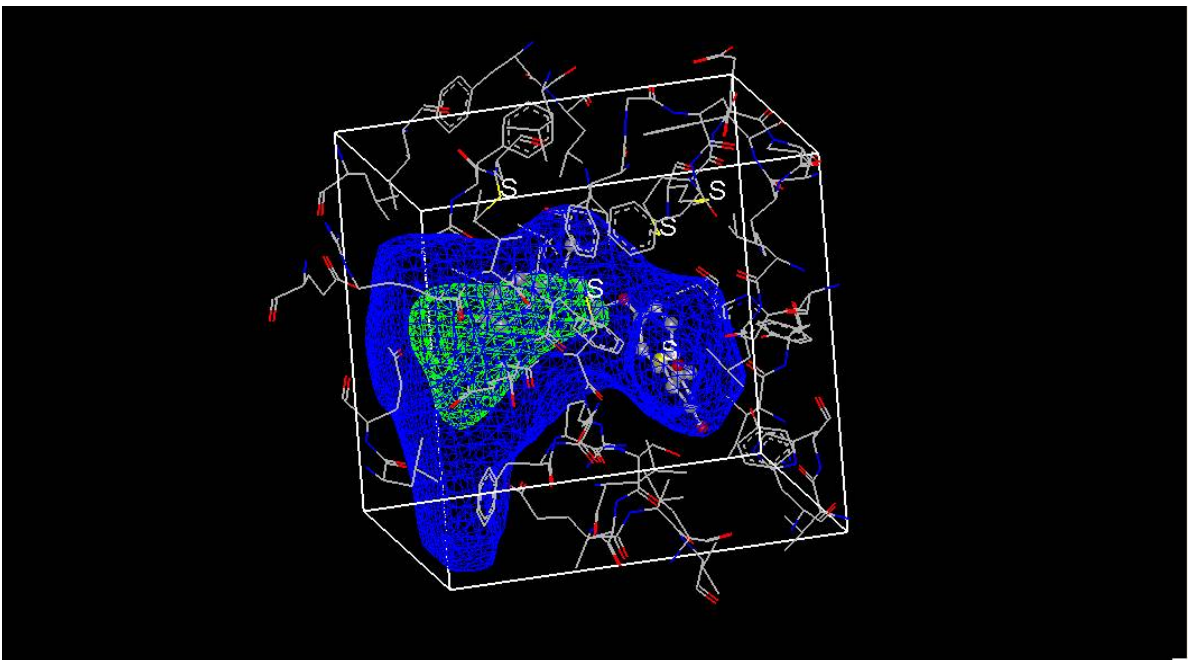


Рис. 4.5. Рецептор отриманий із кристалографічної моделі білку PPAR $\gamma$  (код 1FM6, розширення  $2.1\text{\AA}$ , стандартний білковий ліганд–препарат Троглітазон) [248]

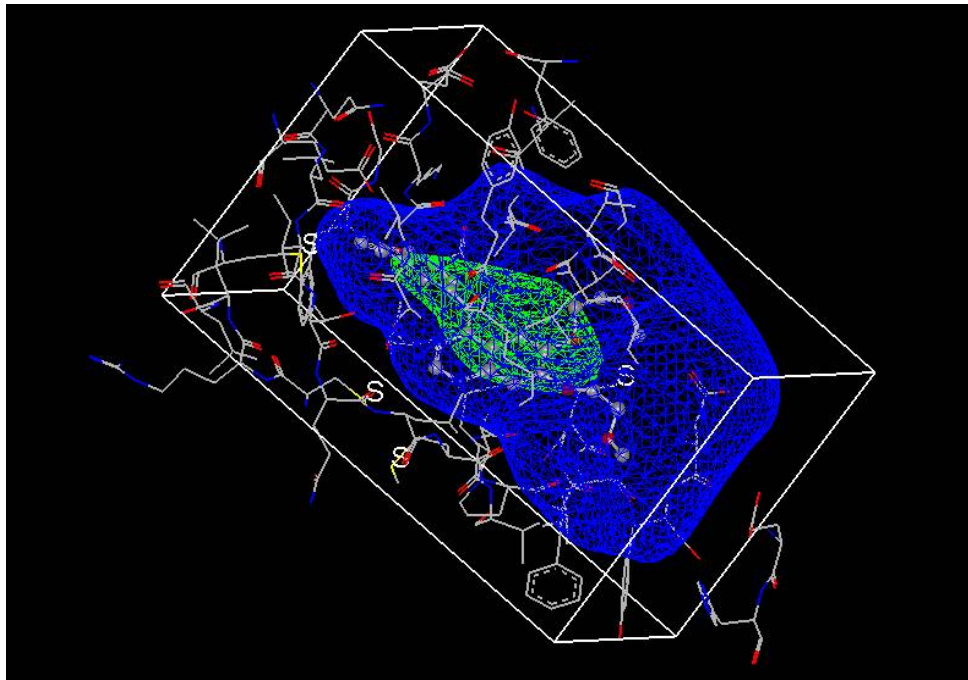


Рис. 4.6. Рецептор отриманий із кристалографічної моделі білку EGRF (код 1M17, розширення  $2.6\text{\AA}$ , стандартний білковий ліганд - ерлотиніб) [249]

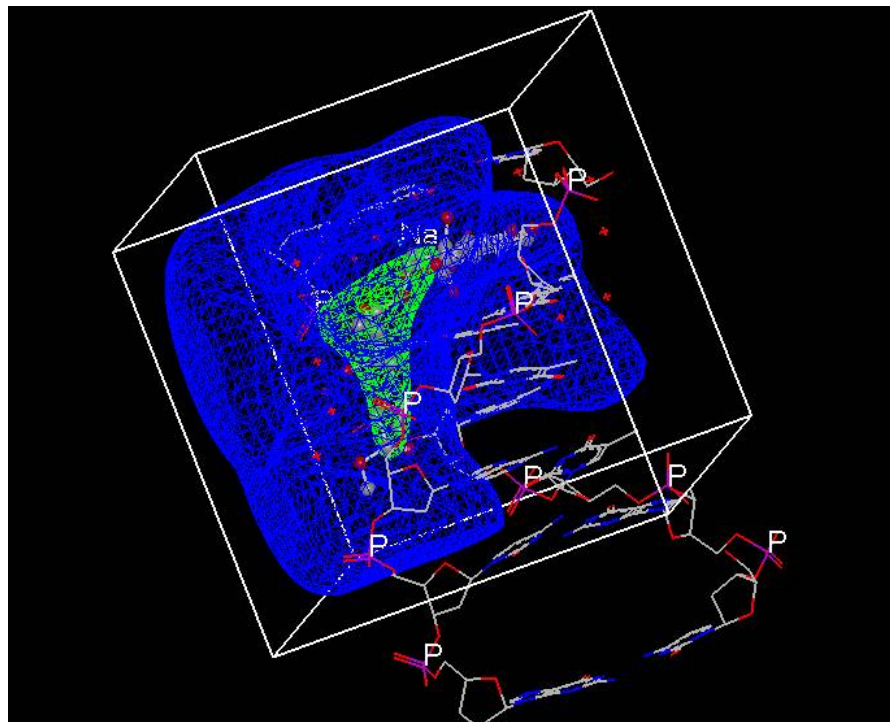


Рис. 4.7. Рецептор отриманий із кристалографічної моделі фрагменту ДНК d(CGТАСG) (код 2DES, розширення  $1,5\text{\AA}$ , стандартний ліганд морфолінодоксорубіцин) [250].

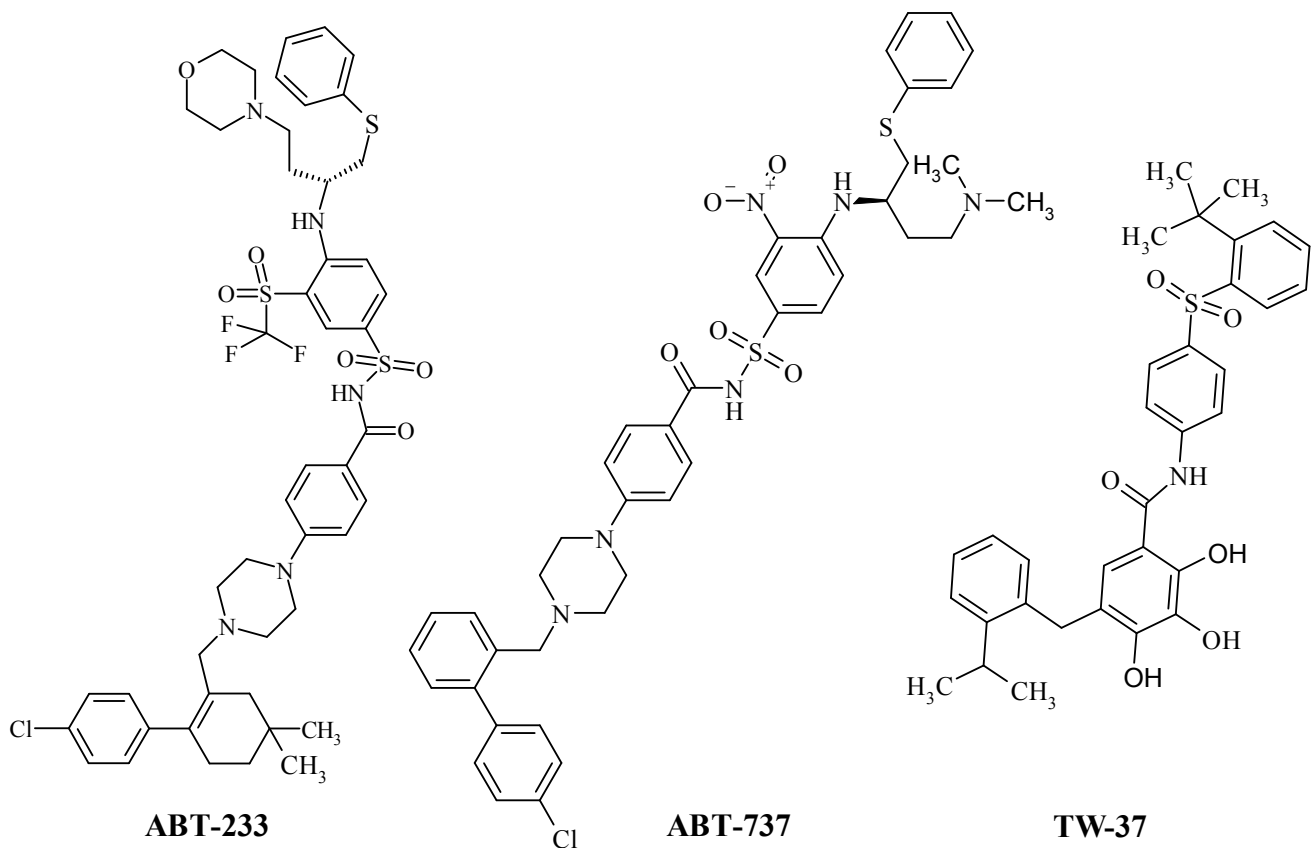


Наступним етапом у проведенні докінгових досліджень є побудова бібліотеки сполук, що містить досліджувані молекули, препарати та стандартний білковий ліганд.

### Bcl-XL

Бібліотека речовин: 2 ізомери досліджуваної сполуки + 480 ізомерів - база сполук синтезованих на кафедрі органічної, біоорганічної та фармацевтичної хімії ЛНМУ, які проявили протиракову активність *in vitro* + стандартний ліганд та препарати (ABT-263, TW-37, ABT-737 та ін.) = загалом 503 компонента

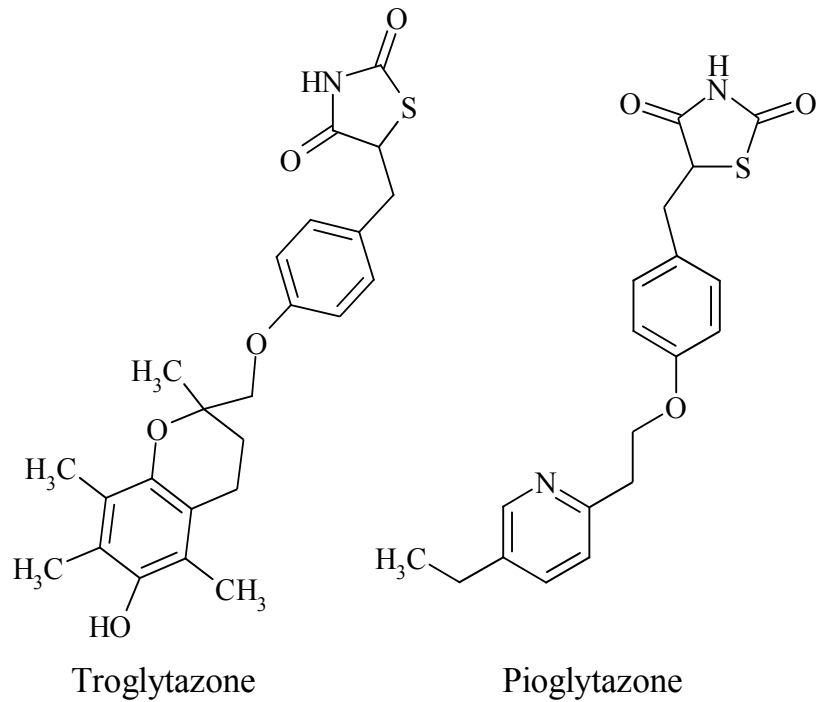
#### Препарати інгібітори BCL-X<sub>L</sub>



### PPAR $\gamma$

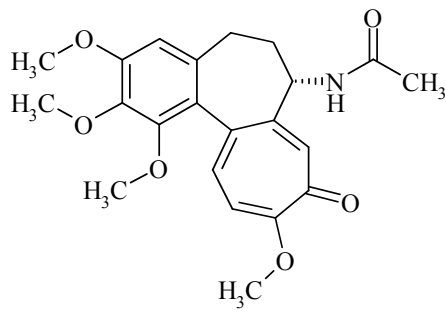
Бібліотека речовин: 2 ізомери досліджуваної сполуки + 480 ізомерів - база сполук синтезованих на кафедрі органічної, біоорганічної та фармацевтичної хімії які проявили протиракову активність *in vitro* + стандартний ліганд та препарати (Піоглітазон, Троглітазон) = загалом 499 компонентів.

## Препарати інгібітори PPAR $\gamma$

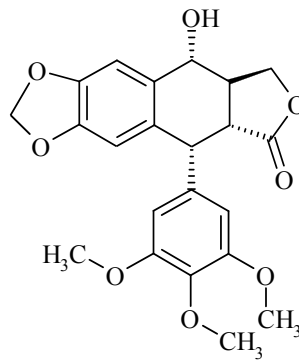


### Фрагмент білка тубуліну

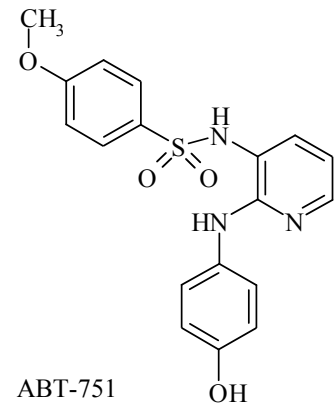
Бібліотека речовин: 2 ізомери досліджуваної сполуки+ 480 ізомерів - база сполук синтезованих на кафедрі органічної, біоорганічної та фармацевтичної хімії які проявили протиракову активність *in vitro* + стандартний ліганд та препарати (Колхіцин, Подофілотоксин та ін.) = загалом 507 компонентів



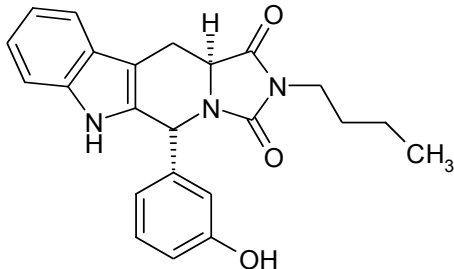
Colchicine



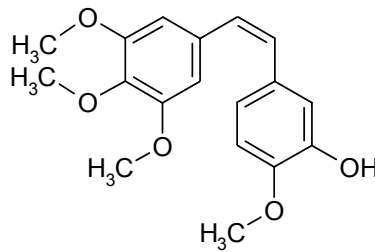
Podophyllotoxin



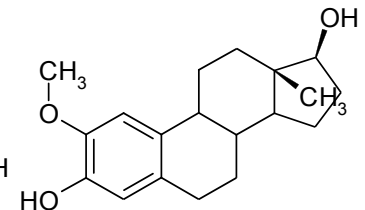
ABT-751



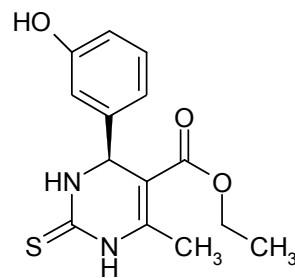
Monastroline



Combrestatin A-4



2-Methoxyestradiol

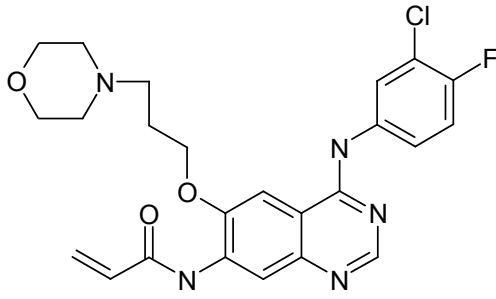


Monastrol

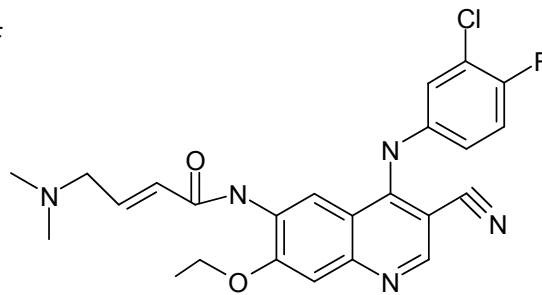
## EGRF

Бібліотека речовин: 2 ізомери досліджуваної сполуки + 480 ізомерів - база сполук синтезованих на кафедрі органічної, біоорганічної та фармацевтичної хімії які проявили протиракову активність *in vitro* + стандартний ліганд та препарати (Ерлотиніб, Лапатиніб та ін.) = загалом 903 компонента

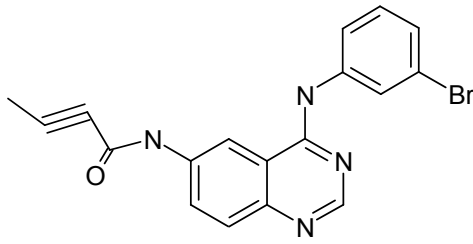
## Препарати-інгібітори EGRF



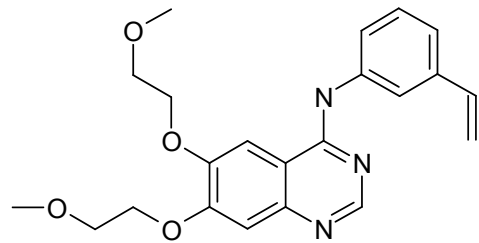
Canertinib



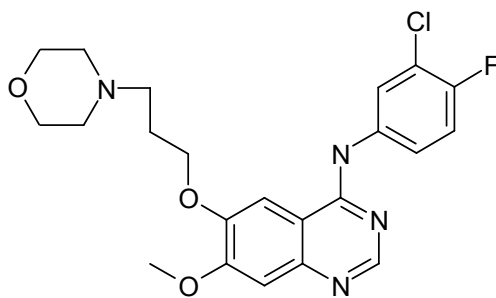
EKB-569



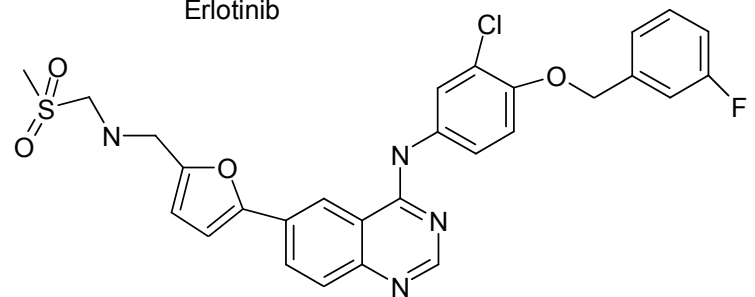
EKI-785



Erlotinib



Gefitinib

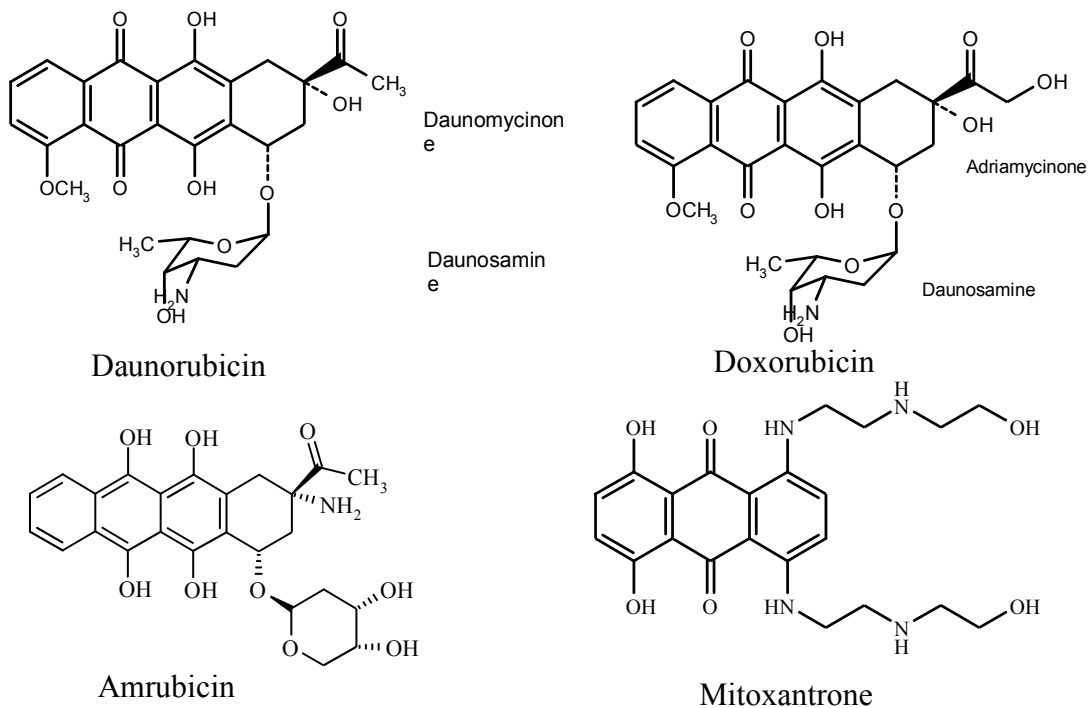


Lapatinib

## ДНК d(CGТАСG)

Бібліотека речовин: 2 ізомери досліджуваної сполуки + 480 ізомерів - база сполук синтезованих на кафедрі органічної, біоорганічної та фармацевтичної хімії які проявили протиракову активність *in vitro* + стандартний ліганд та препарати-інтеркалятори ДНК (Доксорубіцин, Даунорубіцин, Мітоксантрон, Амрубіцин та ін.) = загалом 504 компонента.

## Препарати-інтеркалятори ДНК



Дослідження проведено методом гнучкого молекулярного докінгу, як підходу до пошуку молекул з афінитетом до визначеної біомішені [311,312] з використанням програмного пакету *OpenEye*, який включає програми: *Fred Receptor*, *Flipper*, *Babel*, *Omega2* та *Fred*.

Методика проведення досліджень полягала у наступному:

1. Генерування *R*-, *S*- та *цис*-, *транс*-ізомерів лігандів (досліджуваних сполук та ревелантних препаратів) (програма *Flipper*), що дозволило одержати ряд можливих ізомерів сполук, які досліджувались. На даному етапі для збільшення вибірки до досліджуваних сполук було додано базу речовин синтезованих на кафедрі органічної, біоорганічної та фармацевтичної хімії ЛНМУ імені Данила Галицького, а також стандартні інгібітори, в залежності від біомішені (Адамантан, Ремантадин, Озелтамівір, Занамівір, Перамівір, Ланінамівір), для проведення порівняльного аналізу зв'язування з білком.

2. Генерування 3D-структури отриманих ізомерних форм – молекулярне моделювання (програма *Hyper Chem 7.5* з використанням методу молекулярної механіки (MM+) та напівемпіричного квантово-механічного методу (PM3).

3. Генерування конформацій лігандів (*Omega2*). Кількість одержаних конформацій не є суттєвою внаслідок подальшого відбору програмою *Fred* найбільш оптимального конформера.

4. Проведення молекулярного докінгу (*Fred*).

У результаті одержано значення десяти скорингових функцій (Chemgauss2, Chemscore, Chemgauss3, PLP, Screenscore, Shapegauss, CGO, CGT, OEChemscore та Consensus), які оцінюють певні характеристики комплексу ліганд-протеїн та вказують на можливість їх співставлення. Функція *Consensus* дозволяє сформуванати рейтинг сполук згідно із значеннями усіх скорингових функцій та аналізувати дані щодо вибору потенційних агоністів/антагоністів обраної біологічної мішені.

Візуалізація результатів докінгу (програма *VIDA*) представлена на рисунках 4.8 та 4.9.

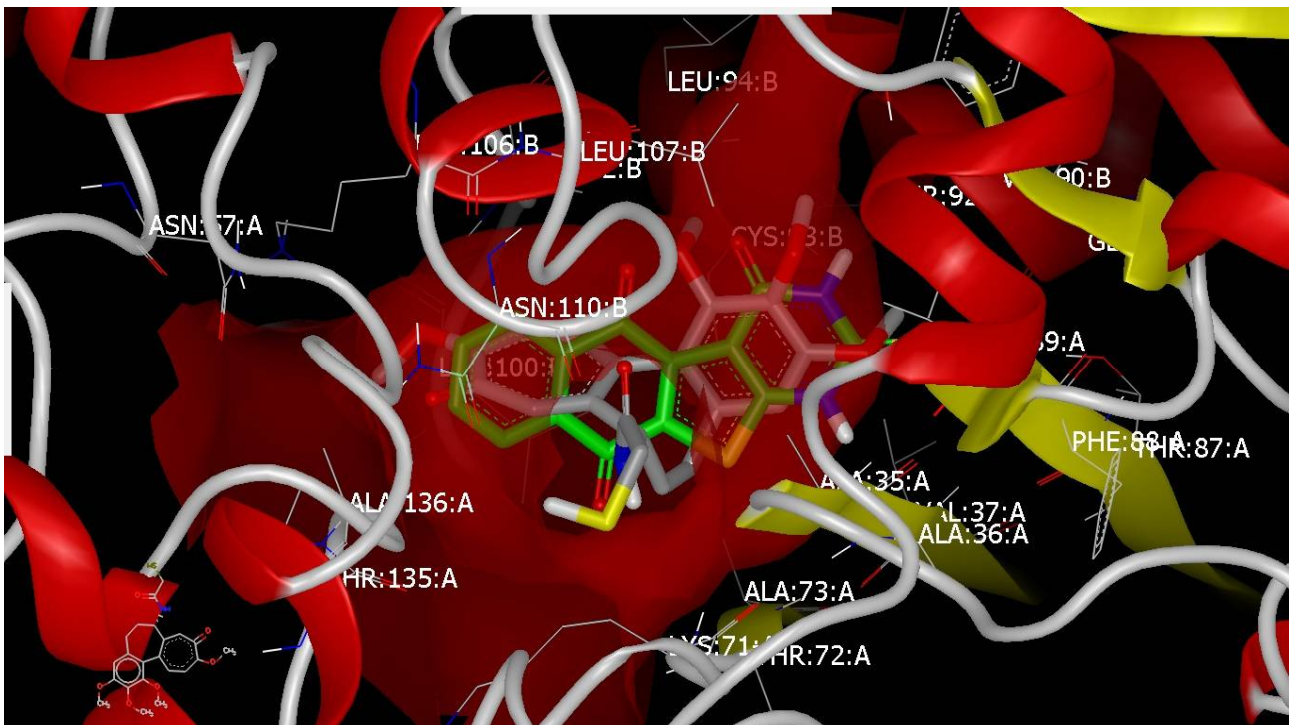


Рис. 4.8. 3D-модель зв'язування 2-тіоксо-2,3-дигідронафто[2',3':4,5]тієно[2,3-d]4,5,10(1H)-триону **2.14** з фрагментом білка тубуліну у порівнянні з інгібітором Colchicine

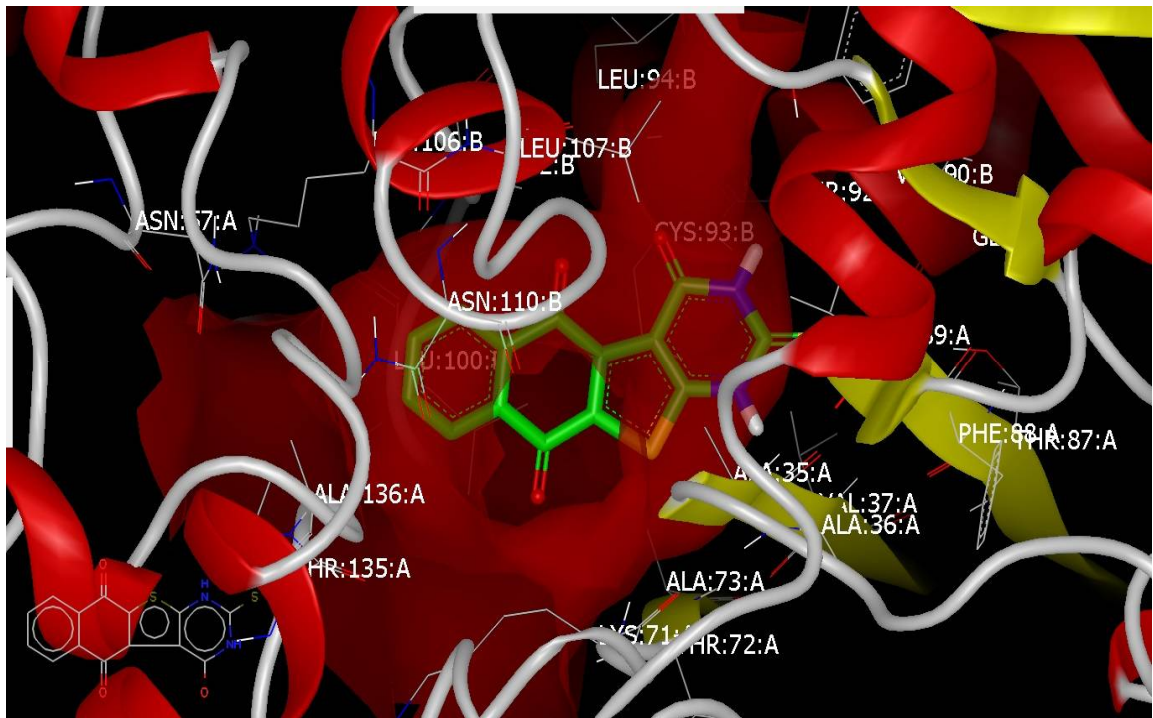


Рис. 4.9 3D-модель зв'язування сполуки-лідера **2.14** у області зв'язування фрагменту білка тубуліну (кристалографічна модель ISAI)

У результаті проведеного докінгу було встановлено середній рівень афінності досліджуваних сполук із фрагментом Тубуліну. Відповідно, було встановлено рівні зв'язування сполук із фрагментом ДНК, білками BCL-X1, PPAR $\gamma$ .

Аналізуючи результати скорингових функцій отриманих у результаті докінгу можна зробити висновок про середній рівень зв'язування 2-тіоксо-2,3-дигідро-нафто[2',3':4,5]тієно[2,3-d]4,5,10(1H)-триону **2.14** із субдиницею білка тубуліну. Найкращі значення скорингових функцій та функцій Consensus одержані для фрагменту білка тубуліну, що може свідчати про реалізацію механізму протиракової активності через зв'язування з даною біомішенню з найвищою спорідненістю до неї гетероциклічного хінону **2.14**, молекула якого знаходиться з одного боку у гідрофобній кишені утвореній амінокислотними залишками (ASN:110:B, ALA:136:A), а з другого боку – гідрофільними взаємодіями гетероциклічної частини молекули хінона **2.14** з амінокислотними залишками (CYS:93:B, ALA:35:A).

#### 4.5. Короткі висновки

1. Згідно з комп'ютерним розрахунком за програмою *PASS* зпрогнозована у синтезованих речовин висока імовірність виявлення антимікробної, протівірусної, антидіабетичної, фунгіцидної, психотропної, дерматологічної та імунодепресивної дій.
2. 3-Флуорфеніламід- **3.7а** і морфоліноамід- **3.7в** 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[f]-пірідо[1,2-а]індол-12-карбонової кислоти та 3-сульфонілфеніламід- **3.9а**, 4-сульфонілнафтиламід- **3.9в** і 2-гідрокси-4-сульфонілнафтиламід **3.9г** 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[f]пірідо[1,2-а]індол-12-карбонової кислоти за показниками експериментального скринінгу антимікробної дії переважають навіть показники еталонів: фігону і оксациліну.
3. Високою фунгіцидною активністю, що за показниками перевершують показники еталону, володіють 4-сульфонілнафтиламід-6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[f]пірідо-[1,2-а]індол-12-карбонової кислоти **3.9в** в концентрації 20 мкг/диск, 2-метоксифеніламід 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[f]-пірідо[1,2-а]індол-12-карбонової кислоти **3.7м** в концентрації 60 мкг/диск та 2-гідрокси-4-сульфонілнафтиламід 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[f]пірідо-[1,2-а]індол-12-карбонової кислоти **3.9г** в концентрації 100 мкг/диск.
4. Підвищеною рістстимулюючою активністю по відношенню до проростків вівса і крессалату володіють 3-сульфонілфеніламід 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[f]пірідо-[1,2-а]індол-12-карбонової кислоти **3.9.а** в концентрації 0,0001 % і 3-флуорфеніламід-6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[f]пірідо[1,2-а]індол-12-карбонової кислоти **3.7а** в концентрації 0,001 %.
5. Молекулярним докінгом за програмою *VIDA* показана спорідненість до фрагменту білка тубуліну, що може свідчити про реалізацію механізму протиракової активності 2-тіоксо-2,3-дигідронафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*]піримідин-4,5,10(1H)-триону **2.14** з обраною біомішенню.



## РОЗДІЛ 5

### СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектральні дослідження сполук проводили за допомогою наступних приладів:

- ІЧ спектри - спектрофотометр “SPECORD M 80” (суспензія у вазеліновому маслі та запресовка в таблетках з KBr);
- спектри  $^1\text{H}$  ЯМР – спектрометри “Varian XL-400”, “Bruker WP-200”, “Tesla BS - 467” (хімічні зсуви  $^1\text{H}$  виражені в  $\delta$  - шкалі відносно тетраметилсилану, а інтегральні інтенсивності відповідають зробленим віднесенням);
- мас-спектри - мас-спектрометр біохімічний МСБХ-01 виробництва “Selmi” (прискорюючі напруги 10-20 кВ обох полярностей).

Елементний аналіз виконаний на стандартній апаратурі для мікроаналізу.

При визначенні температури плавлення поправку на виступаючий стовпчик ртуті не враховували.

Контроль за перебігом реакцій та індивідуальністю сполук проводили методом ТПХ на пластинках “Silufol UV 254”.

Органічні розчинники, що використовували, були очищені за методиками [253, 254].

Виходи, результати елементного аналізу, температури плавлення та спектральні дані синтезованих сполук наведені в табл. 2.1, 2.2.

#### 5.1. Синтез 2-аміно-4,9-діоксонафто[2,3-в] тіофен-3-карбонової кислоти та її похідних (табл. 5.1 і 5.2)

##### 5.1.1. 2-Хлоро-3-( $\alpha$ -ціано- $\alpha$ -карбетокси)метил-1,4-нафтохінон 2.2

До розчину 10г (44 ммоль) 2,3-дихлоронафтохінону **1.1** і 6 см<sup>3</sup> (6,38 г, 55,2 ммоль) етилового естеру ціанацетатної кислоти в 1000 см<sup>3</sup> 96%-го етанолу при інтенсивному перемішуванні за допомогою механічної мішалки, протягом 30 хвилин при кімнатній температурі додавали по краплях 300 см<sup>3</sup> 25%-го розчину

$\text{NH}_4\text{OH}$ . Розчин одразу ж набував інтенсивного синього забарвлення. Після закінчення додавання реакційну масу перемішували ще протягом 30 хвилин і підкислювали розбавленою  $\text{HCl}$  до зміни кольору розчину на червоно-коричневий, залишали на 8 годин. Після чого осад  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , що випав, відфільтровували. Фільтрат кілька разів екстрагували хлористим метиленом, об'єднані органічні фази промивали водою і висушували над  $\text{CaCl}_2$ . Після висушування відфільтровували осад  $\text{CaCl}_2$  і відганяли розчинник при атмосферному тиску до залишкового об'єму  $\sim 50 \text{ см}^3$ . Розчинник відганяли у вакуумі водоструменевого насоса. Сухий залишок розчиняли в киплячому метанолі ( $\sim 150 \text{ мл}$ ), додавали активоване вугілля і кип'ятили протягом 10 хвилин, після чого фільтрували і охолоджували фільтрат при  $-5-10^\circ\text{C}$ . Випадали ромбічні жовті кристали, які відфільтровували і висушували на повітрі. Вихід 8,6 г (64%), з  $T_{\text{пл}}=120-121^\circ\text{C}$ , що співпадало з відомими даними. За вдосконаленою нами методикою вихід сполуки 2.2. покращено на 18% у порівнянні з описаною у [74].

### 5.1.2. 2-Аміно-3-карбетоксинафто[2,3-b]тіофен-4,9-діон 2.3

Розчиняли 2,4 г (0,01 моль)  $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$  в  $300 \text{ см}^3$  води. Розчин охолоджували до  $5-10^\circ\text{C}$  і при зовнішньому охолодженні водою з льодом та інтенсивному перемішуванні за допомогою механічної мішалки поступово додавали по краплях розчин 3,03 г (0,01 моль) 2-хлоро-3-( $\alpha$ -ціано- $\alpha$ -карбетокси)метил-1,4-нафтохінону 2.2 в 15 мл ацетону, слідкуючи при цьому, щоб температура реакційної суміші не зростала вище  $20-25^\circ\text{C}$ . Отриману суспензію витримували при перемішуванні протягом 2 год і залишали на ніч. Осад 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-b]тіофен-4,9-діону 2.3 відфільтровували, промивали водою і перекристалізовували з DMF. Одержано темно-червоні кристали.

### 5.1.3. 2-Аміно-4,9-діоксонафто[2,3-b]тіофен-3-карбонова кислота 2.6

Розчиняли 2,8 г (0,05 моль) гідроксиду калію  $300 \text{ см}^3$  етанолу. До отриманого розчину додавали 3,01 г (0,01 моль) 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-b]-тіофен-4,9-діону 2.3 і реакційну суміш витримували при перемішуванні та кімнатній

температурі протягом 12 год, а після цього нагрівали до кипіння і витримували при кипінні ще протягом 2 год. Після охолодження додавали 1000 см<sup>3</sup> води, перемішували до повного розчинення твердої фази, фільтрували і нейтралізували фільтрат розбавленою хлоридною кислотою. Осад, що утворився відфільтровували і висушували. Одержуювали голчаті коричневі кристали.

#### **5.1.4. 2-Ариламино-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діони 2.10а-г**

##### **Загальна методика:**

До 6,54 моль 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону **2.3** в діоксані при постійному перемішуванні додавали еквімолярну кількість триетиламіну та 32,7 ммоль ароїлхлориду. Реакційну суміш нагрівали до 70 – 80<sup>0</sup>С протягом 5 год. Потім розчинник упарювали у вакуумі та залишок промивали водою. Одержаний осад висушували.

#### **5.1.5. 2-Арил-4Н-нафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]оксазин-4,5,10-триони 2.11а-г.**

##### **Загальна методика:**

Тіофендіон **2.10а-г** (3.48 ммоль), трифенілфосфін (1.0 г, 3.83 ммоль) та триетиламін (1.45 см<sup>3</sup>, 10,5 ммоль) суспендували в 20 см<sup>3</sup> абсолютного толуолу і нагрівали до 80<sup>0</sup> С. При цьому, по краплях додавали тетрахлоретан (1.25г, 3.83 ммоль) в абсолютному толуолі, реакційну суміш перемішували 0.5 год, фільтрували, утворений фільтрат випаровували у вакуумі, а залишок розчиняли в етиловому спирті і перекристалізовували.

#### **5.1.6. 2-Арилнафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]піримідин -4,5,10(3*H*)-триони 2.12а-г**

##### **Загальна методика:**

Оксазитрион **2.11а-г** (5 ммоль) суспендували в 20 см<sup>3</sup> метанолу і 10 см<sup>3</sup> концентрованого гідроксиду амонію, нагрівали 1 год. Розчин упарювали у вакуумі,

залишок нагрівали протягом 30 хв. в 5% водному розчині КОН до кипіння. Після цього охолоджували, підкислювали ацетатною кислотою, фільтрували і перекристалізували з етанолу.

### 5.1.7. 3-Фенілнафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]піримідин-2,4,5,10(1H, 3H)-тетраон 2.13.

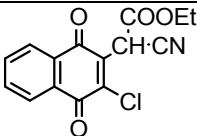
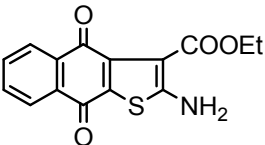
До 6,54 ммоль 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону **2.3** в 100 см<sup>3</sup> піридину при постійному перемішуванні додавали еквімолярну кількість фенілізоціанату. Реакційну суміш нагрівали до 75 – 80<sup>0</sup>С протягом 5 год. Реакційну суміш фільтрували та промивали водою. Одержаний осад продукту **2.13** висушували у вакуумі.

### 5.1.8. 2-Тіоксо-2,3-дигідронафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*]4,5,10(1H)-трион 2.14

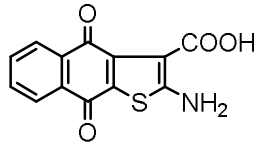
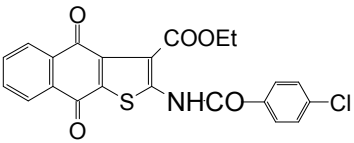
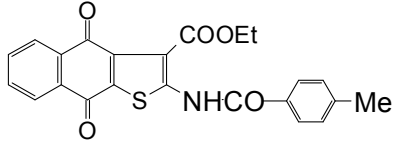
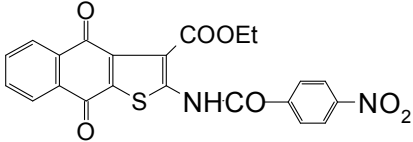
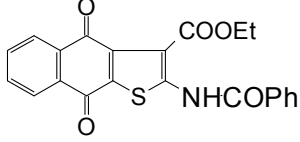
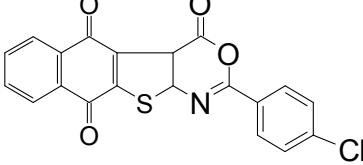
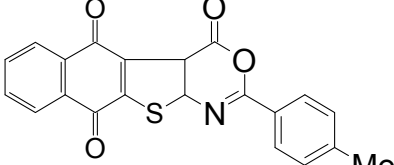
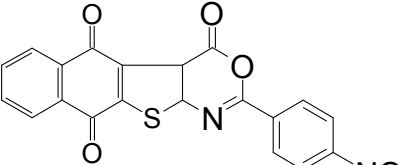
До 6,54 ммоль 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону **2.3** в ацетоні при постійному перемішуванні додавали еквімолярну кількість бензилізотіоціанату. Реакційну суміш прогрівали протягом 2 год при 60<sup>0</sup>С. Розчинник випаровували. Залишок гідролізували 5% водним розчином КОН. Реакційну суміш фільтрували та промивали водою. Одержаний тіоксонафтоотрилон **2.14** висушували у вакуумі.

Таблиця 5.1

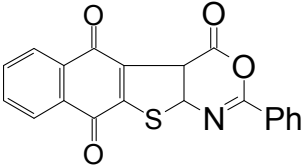
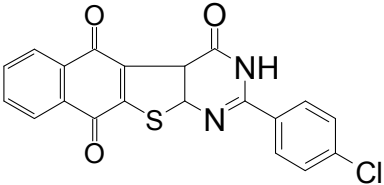
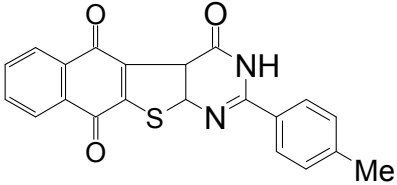
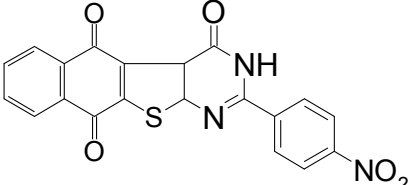
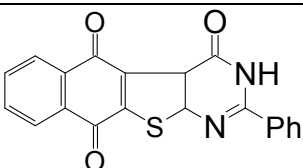
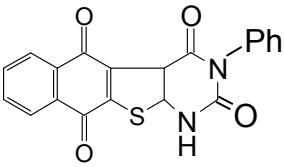
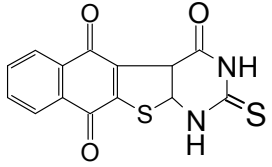
Виходи та дані елементного аналізу синтезованих сполук

№ Сп.	Структурна формула	Вихід, %	Розраховано, Знайдено, %				
			C	H	N	S	Cl
1	2	3	4				
2.2		64	59,32 <u>59,26</u>	3,32 <u>3,03</u>	4,61 <u>4,65</u>	—	11,67 <u>11,23</u>
2.3		75	59,80 <u>59,72</u>	3,65 <u>3,57</u>	4,65 <u>4,72</u>	10,63 <u>11,12</u>	—

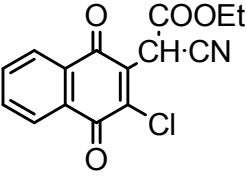
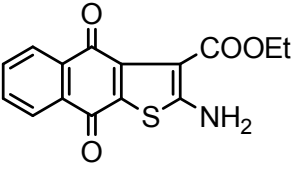
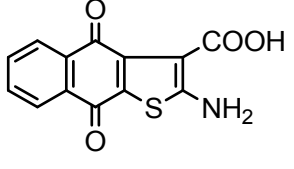
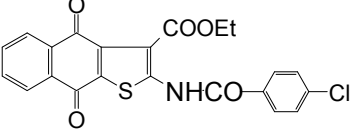
Продовж. табл. 5.1

1	2	3	4				
2.6		96	57,14 <u>57,02</u>	2,58 <u>2,52</u>	5,13 <u>5,03</u>	11,73 <u>11,70</u>	—
2.10a		98	60.07 <u>59.95</u>	3.21 <u>2.99</u>	3.18 <u>3.25</u>	7.29 <u>7.38</u>	8.06 <u>8.00</u>
2.10б		90	65.86 <u>65.97</u>	4.09 <u>4.15</u>	3,34 <u>3.20</u>	7.64 <u>7.75</u>	—
2.10B		87	58.66 <u>58,78</u>	3.13 <u>3,02</u>	6.22 <u>6,34</u>	7.12 <u>7,01</u>	—
2.10r		94	65.18 <u>65,23</u>	3.73 <u>3,81</u>	3,45 <u>3,60</u>	7.91 <u>8,00</u>	—
2.11a		74	61.00 <u>59,94</u>	2.05 <u>2,10</u>	3,56 <u>3,61</u>	8.14 <u>8,21</u>	9.00 <u>8,90</u>
2.11б		75	67.55 <u>67,71</u>	2.97 <u>3,02</u>	3,75 <u>4,02</u>	8.59 <u>8,40</u>	—
2.11B		78	59.41 <u>59,50</u>	1.99 <u>1,79</u>	6.93 <u>7,01</u>	7.93 <u>7,99</u>	—

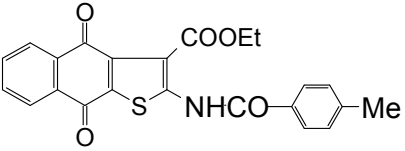
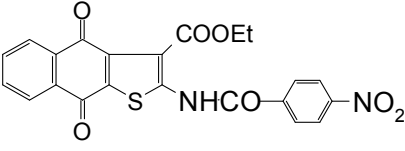
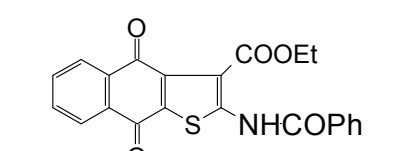
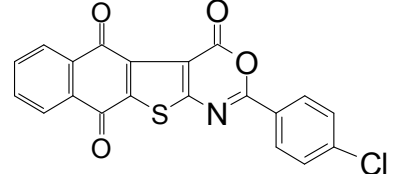
Продовж. табл. 5.1

1	2	3	4				
2.11r		76	66.85 <u>66,92</u>	2.52 <u>2,69</u>	6.90 <u>7,05</u>	8.92 <u>8,78</u>	—
2.12a		78	61.15 <u>61,20</u>	2.31 <u>2,42</u>	7.13 <u>7,29</u>	8.16 <u>8,28</u>	9.03 <u>9,10</u>
2.12b		72	67.73 <u>67,83</u>	3.25 <u>3,31</u>	7.52 <u>7,39</u>	8.61 <u>8,69</u>	—
2.12B		73	59.55 <u>65,59</u>	2.25 <u>4,45</u>	10.42 <u>5,69</u>	7.95 <u>12,25</u>	—
2.12r		63	67.03 <u>67,12</u>	2.81 <u>2,84</u>	7.82 <u>7,96</u>	8.95 <u>9,01</u>	—
2.13		72	64.16 <u>64,22</u>	2.69 <u>2,76</u>	7.48 <u>7,41</u>	8.57 <u>8,53</u>	—
2.14		71	53.49 <u>53,52</u>	1.92 <u>2,00</u>	8.91 <u>8,85</u>	20.40 <u>20,46</u>	—

## Температура плавлення та спектральні дані синтезованих сполук

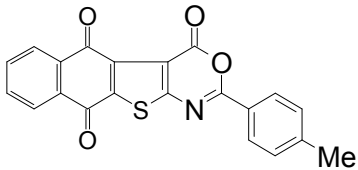
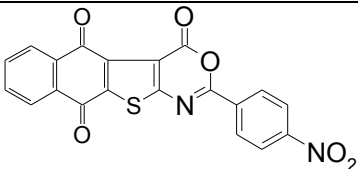
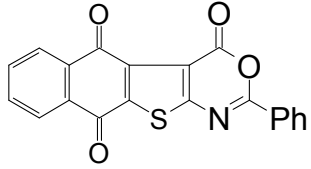
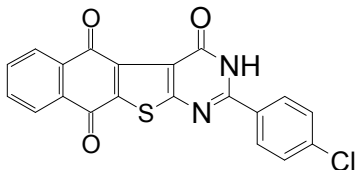
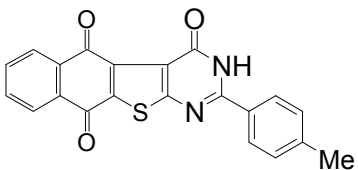
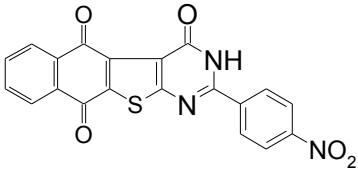
№ Сп.	Структурна формула	Брутто формула, T <sub>пл.</sub> °C	<sup>1</sup> H ЯМР (δ, м.ч.)	ІЧ, см <sup>-1</sup>
1	2	3	4	5
2.2		C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>4</sub> Cl 120-121°	1,4 (3H, т, CH <sub>3</sub> ); 4,4 (2H, кв, CH <sub>2</sub> ); 5,5 (1H, с, CH); 7,8-7,9 (2H, м., CH <sub>Ar</sub> ); 8,2-8,3 (2H, м., CH <sub>Ar</sub> )	1725(C=O), 1680 (C=O), 1660 (C=O), 2240 (C≡N), 780 (C-Cl)
2.3		C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub> S 180-182°	7,28 (2H, с, NH <sub>2</sub> ); 1,33 (3H, т, CH <sub>3</sub> ); 4,26 (2H, кв, CH <sub>2</sub> ); 7,80-7,84(м., 2H, CH <sub>Ar</sub> ) 8,09-8,21 (м., 2H, CH <sub>Ar</sub> )	3460, 3300(NH <sub>2</sub> ), 1720, 1684, 1660 (C=O), 710 (C-S)
2.6		C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub> S > 300°	7,24 2H, (с, NH <sub>2</sub> ); 7,80-8,15 (м, 2H, CH <sub>Ar</sub> ); 8,36-8,39 (м, 2H, CH <sub>Ar</sub> ); 12,39 (1H, с, -COOH)	3600-3450 (OH) 3490, 3340 (NH <sub>2</sub> ) 1730, 1685, 1648(C=O), 3520 (O-H), 715 (C-S)
2.10a		C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> NSO <sub>5</sub> Cl > 300°	10.42(1H, с, -NH); 7,82; 7,77 (2H, т, CH <sub>Ar</sub> ), 8,23;8,09 (2H, дд, CH <sub>Ar</sub> ); 7.37-7.82(4H, дд, CH <sub>Ar</sub> ); 4,24-4,30(2H, кв, CH <sub>2</sub> ); 1,35(3H, т, CH <sub>3</sub> )	3246-3196 (NH), 1725,1690,164 1655 (C=O), 720 (C-S), 742 (C-Cl)

## Продовж. табл. 5.2

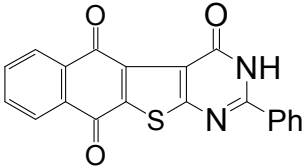
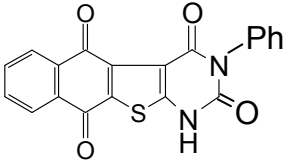
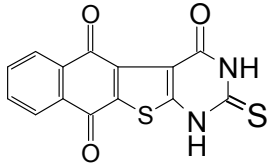
1	2	3	4	5
2.10б		$C_{23}H_{17}NSO_5$ $> 300^\circ$	10.49(1H, c, -NH); 7.88-8.09(6H, м, CH <sub>Ar</sub> ), 7.36(2H, м, CH <sub>Ar</sub> ); 7.03(2H, м, CH <sub>Ar</sub> ); 4.21-4.23(2H, кВ, CH <sub>2</sub> ); 2.38 (3H, с, CH <sub>3</sub> ); 1.28(3H, т, CH <sub>3</sub> )	3431 (NH), 1725,1692, 1670, 1650(C=O), 720(C-S),
2.10в		$C_{22}H_{14}N_2SO_7$ $> 300^\circ$	10.51 (1H, с, -NH); 8,23;8,08 (2H, м, CH <sub>Ar</sub> ); 8,0-8,11 (2H, м, CH <sub>Ar</sub> ); 8,27-8,30(2H, м, CH <sub>Ar</sub> ); 7,83; 7,73 (2H, м, CH <sub>Ar</sub> ), 4,24-4,30(2H, кВ, CH <sub>2</sub> ); 1,25(3H, т, CH <sub>3</sub> )	3153(NH), 1730,1686, 1660, 1650(C=O) 724(C-S)
2.10г		$C_{22}H_{15}NSO_5$ $> 300^\circ$	10.49(1H, с, -NH); 8.21;8.08 (2H, м, CH <sub>Ar</sub> ); 7.81; 7,77 (2H, м, CH <sub>Ar</sub> ), 7.60-7.79 (5H, м, CH <sub>Ar</sub> ); 4.24-4.30(2H, м, CH <sub>2</sub> ); 1.26(3H, т, CH <sub>3</sub> )	3147(NH), 1726,1682, 1664,1648 (C=O), 728 (C-S)
2.11а		$C_{20}H_8NSO_4Cl$ $> 300^\circ$	8,14-7,75 (4H, м, CH <sub>Ar</sub> ), 8,47;8,41 (2H, м, CH <sub>Ar</sub> ); 7,45-7,47 (2H, м, CH <sub>Ar</sub> )	1736,1686, 1660 (C=O), 724 (C-S), 742 (C-Cl)



## Продовж. табл. 5.2

1	2	3	4	5
2.11б		$C_{21}H_{11}NSO_4$ > 300°	8.26; 8.07-8.14; 7.97 (4H, м, CH <sub>Ar</sub> ), 7.61-7.63 (2H, м, CH <sub>Ar</sub> ); 7.35-7.37 (2H, м, CH <sub>Ar</sub> ); 2.44 (3H, с, CH <sub>3</sub> )	1732, 1680, 1668 (C=O), 722 (C-S)
2.11в		$C_{20}H_8N_2SO_6$ > 300°	8,47; 8.29 (4H, м, CH <sub>Ar</sub> ); 8.16; 7.74 (4H, м, CH <sub>Ar</sub> );	1730, 1684, 1662, (C=O), 734 (C-S)
2.11г		$C_{20}H_9NSO_4$ > 300°	8.16; 7.74 (2H, м, CH <sub>Ar</sub> ); 8.47; 8.41 (2H, м, CH <sub>Ar</sub> ); 7.33-7.52 (5H, м, CH <sub>Ar</sub> )	1722, 1684, 1656 (C=O) 741 (C-S)
2.12а		$C_{20}H_9N_2SO_3Cl$ > 300°	10.82 (1H, с, NH); 8.09 (1H, м, CH <sub>Ar</sub> ), 7.97 (1H, м, CH <sub>Ar</sub> ); 7.82-7.88 (4H, м, CH <sub>Ar</sub> ); 7.46-7.47 (2H, м, CH <sub>Ar</sub> );	3128 (NH), 1686, 1674, 1662 (C=O), 720 (C-S), 768 (C-Cl)
2.12б		$C_{21}H_{12}N_2SO_3$ > 300°	10.83 (1H, с, NH); 8.08 (1H, м, CH <sub>Ar</sub> ), 7.96 (1H, м, CH <sub>Ar</sub> ); 7.87-7.71 (2H, м, CH <sub>Ar</sub> ); 2.33 (3H, с, CH <sub>3</sub> )	3129 (NH), 1688, 1678, 1662 (C=O), 722 (C-S)
2.12в		$C_{20}H_9N_3SO_5$ > 300°	10,81 (1H, с, NH); 8,25- 7,99 (6H, м, CH <sub>Ar</sub> ), 7.78- 7.68 (2H, м, CH <sub>Ar</sub> );	3124 (NH), 1690, 1676, 1660 (C=O), 732 (C-S)

Продовж. табл. 5.2

1	2	3	4	5
2.12г		$C_{20}H_{10}N_2SO_3$ > 300°	10,82 (1H, с, NH); 8,27;7,99(2H, м, CH <sub>Ar</sub> ); 7,77;7,66 (2H, м, CH <sub>Ar</sub> ); 7,42-7,50 (5H, м, CH <sub>Ar</sub> )	3131 (NH), 1688,1664, 1660 (C=O), 720 (C-S)
2.13		$C_{20}H_{10}N_2SO_4$ > 300°	11.03 (1H, с, NH); 8.08 (1H, м, CH <sub>Ar</sub> ), 7.96 (1H, м, CH <sub>Ar</sub> ); 7,86 (2H, м, CH <sub>Ar</sub> ); 7.41-7.32 (5H, м, CH <sub>Ar</sub> );	3123 (NH), 1690, 1682, 1678,1660 (C=O)
2.14		$C_{14}H_6N_2SO_3$ > 300°	11.81 (1H, с, NH); 11.82(1H, с, NH); 8,08;7,88(2H, м, CH <sub>Ar</sub> );	3130 (NH), 1686,1664, 1658 (C=O), 1150 (C=S) 715 (C-S)

## 5.2. Синтез похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[f]піrido[1,2-а]індол-12-карбоної кислоти (табл. 5.3 і 5.4)

### 5.2.1. Етилат 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[f]піrido[1,2-а]-індол-12-карбоної кислоти 3.1

До суспензії 5г (0,022 моль) 2,3-дихлоро-1,4 – нафтохінону в 70 см<sup>3</sup> етилового спирту, при перемішуванні і кімнатній температурі додали 2мл (0,022 моль) ацетооцтового естеру і 1,74 см<sup>3</sup> (0,022 моль) піридину з подальшим кип'ятінням протягом 4год. Охолоджену до 25°С реакційну масу поміщали в холодильник на 12год. Осад відфільтровували, промивали водою, сушили при кімнатній температурі. Вихід продукту 4,26г (63%). що відповідає літературним даним [55].

### 5.2.2. 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[f]піrido[1,2-а]індол-12-

### карбонова кислота 3.3

#### Метод А:

До суспензії 13,71г (0,043 моль) етилату 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти **1.3** в 50 см<sup>3</sup> етилового спирту при кімнатній температурі і перемішуванні додавали по краплях розчин етилату натрію в етанолі, приготовлений попередньо додаванням 3,0г (0,130 моль) натрію до 50 см<sup>3</sup> етанолу. Реакційну масу кип'ятили протягом 0,5год. Охолоджували до 20<sup>0</sup>С і фільтрували. Осад підкислювали хлоридної кислотою до рН <7, фільтрували, промивали водою (тричі по 200 см<sup>3</sup>), висушували у вакуумі.

#### Метод Б:

До суспензії 13,71г (0,043 моль) етилату 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти **1.3** в 60мл ізопропілового спирту при кімнатній температурі і перемішуванні додавали ізопропіловий розчин КОН, який був приготовлений попередньо додаванням 9,89г (0,215 моль) КОН до 40 см<sup>3</sup> спирту. Реакційну масу кип'ятили протягом 1год, охолоджували до 20<sup>0</sup>С і фільтрували. Осад підкислювали надлишком хлоридної кислоти, фільтрували, промивали водою (тричі по 200мл), сушили у вакуумі.

#### 5.2.3. Хлорангідрид 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти 3.4.

До суспензії 3.20г (0,011 моль) 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти **3.4** в 80 см<sup>3</sup> бензену, при перемішуванні і кімнатній температурі додавали 1,1 см<sup>3</sup> (0,0145 моль) тіоніл хлориду і 0,05 см<sup>3</sup> DMF. Нагрівали при 60<sup>0</sup>С протягом 3год, охолоджували до кімнатної температури та випаровували у вакуумі. Перекресталізовували із хлорбензену, висушували у вакуумі.

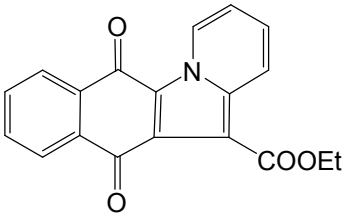
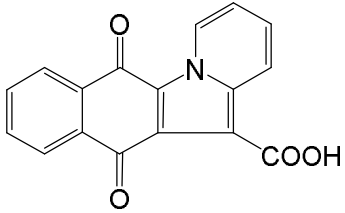
**5.2.4. Аміди 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-  
-карбонової кислоти 3.7 а-м**

**Загальна методика**

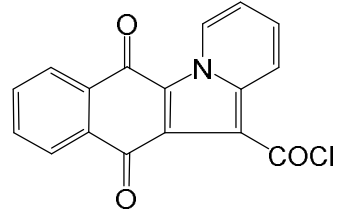
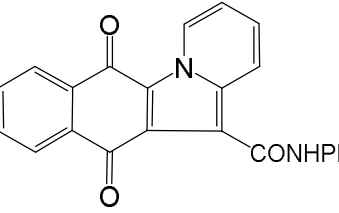
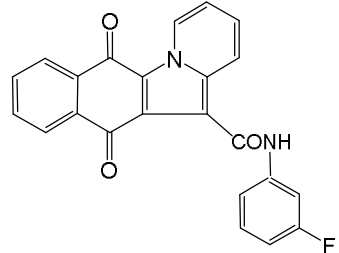
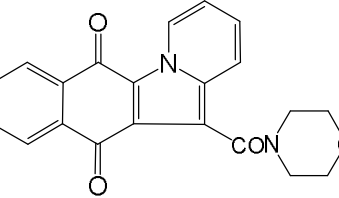
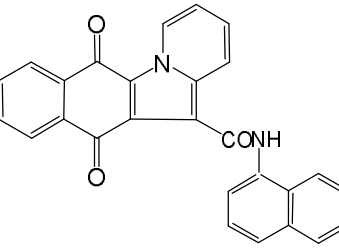
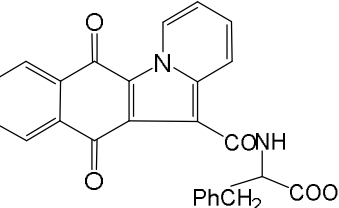
До суспензії 5,57г (0,018 моль) хлорангідриду 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти **3.4** в 100мл хлорбензену при перемішуванні і кімнатній температурі додавали розчин 0,018 моль відповідного аміну і 2,76 см<sup>3</sup> (0,018 моль) триетиламіну в 20см<sup>3</sup> хлорбензену. Реакційну масу витримували при температурі 80<sup>0</sup>С протягом двох год, упарювали у вакуумі, промивали водою (тричі по 200см<sup>3</sup>), фільтрували. Сушили при кімнатній температурі, перекристалізовували з DMF або хлорбензену.

Таблиця 5.3

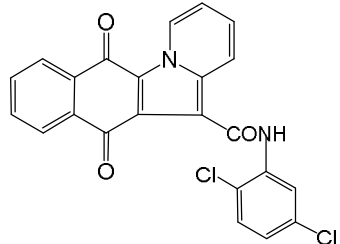
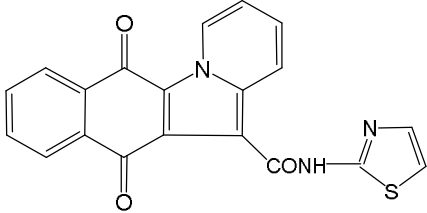
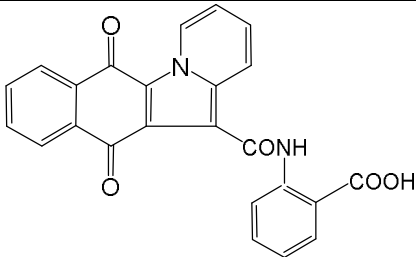
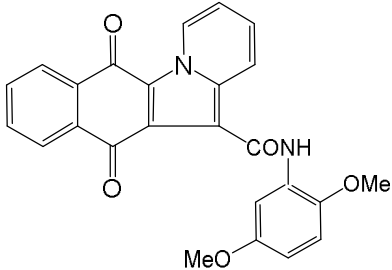
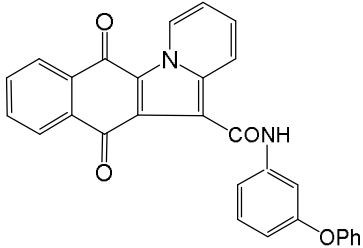
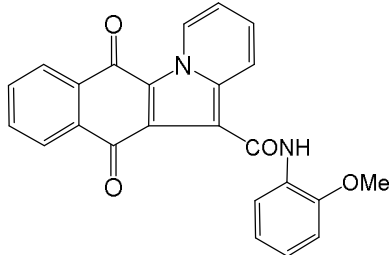
Виходи та дані елементного аналізу амідів 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти

№ сп.	Структурна формула	Вихід, %	Розраховано, Знайдено, %			
			C	H	N	S, F, Cl
1	2	3	4			
1.3		63	71.40 <u>71.47</u>	4.10 <u>4.15</u>	4.39 <u>4.56</u>	
3.3		99	70.10 <u>70.03</u>	3.12 <u>3.18</u>	4.81 <u>4.90</u>	

Продовж. табл. 5.3

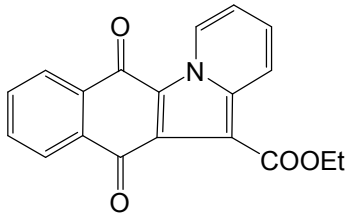
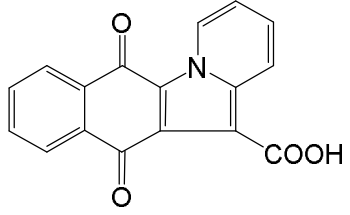
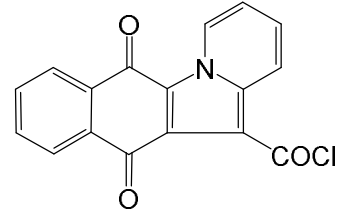
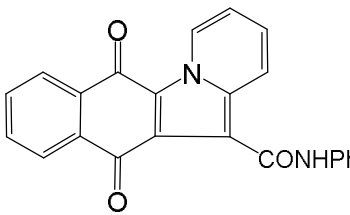
1	2	3	4	5	6	7
3.4		99	65.93 <u>65,87</u>	2.60 <u>2,48</u>	4.52 <u>4,78</u>	Cl 11.45 <u>11.61</u>
3.7a		73	75.40 <u>75.29</u>	3.85 <u>3.93</u>	7.65 <u>7.81</u>	
3.7б		73	71,87 <u>71.60</u>	3,41 <u>3.57</u>	7.29 <u>7.55</u>	F 4,94 <u>4.80</u>
3.7в		93	69,99 <u>69,75</u>	4,48 <u>4,41</u>	7.77 <u>7.95</u>	
3.7г		75	69,57 <u>69,75</u>	3,29 <u>4,41</u>	8,14 <u>7.95</u>	
3.7д		83	71,06 <u>69,80</u>	4,36 <u>4,17</u>	6,37 <u>6,55</u>	

Продовж. табл. 5.3

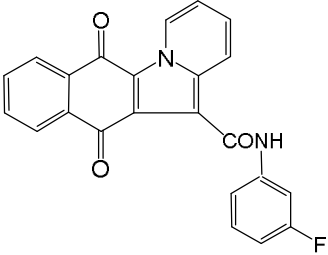
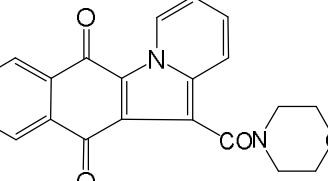
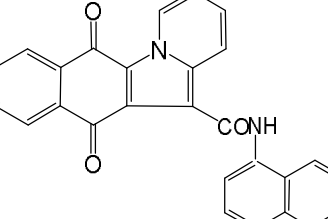
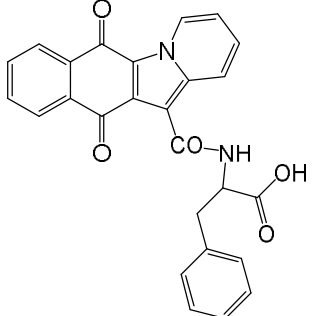
1	2	3	4	5	6	7
3.7ж		72	63,47 <u>63,32</u>	2,78 <u>2,39</u>	6,44 <u>6,61</u>	Cl 16,29 <u>16,13</u>
3.7з		73	64,34 <u>64,12</u>	2,97 <u>2,63</u>	6,37 <u>6,57</u>	S 8,59 <u>8,76</u>
3.7и		72	70,24 <u>70,10</u>	3,44 <u>3,21</u>	6,83 <u>6,99</u>	
3.7к		69	70,42 <u>70,10</u>	4,25 <u>4,12</u>	6,57 <u>6,99</u>	
3.7л		74	76,26 <u>76,02</u>	4,27 <u>4,12</u>	5,93 <u>6,37</u>	
3.7м		74	72,72 <u>72,35</u>	4,07 <u>3,85</u>	7,07 <u>7,40</u>	

Таблиця 5.4

## Температура плавлення та спектральні дані синтезованих сполук

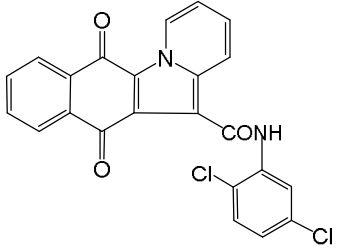
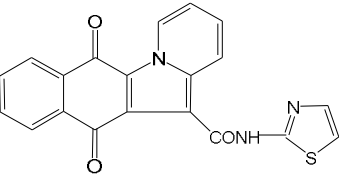
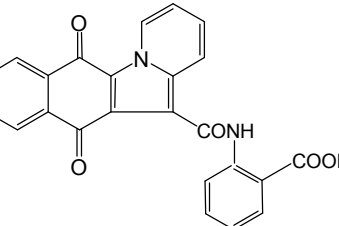
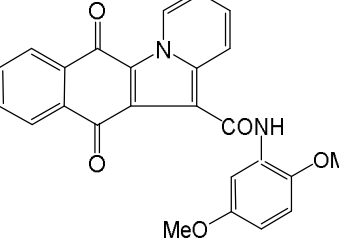
№ сп.	Структурна формула	Брутто формула, T <sub>пл.</sub> °C	<sup>1</sup> H ЯМР (δ, м.ч.)	ІЧ, см <sup>-1</sup>
1	2	3	4	5
1.3		C <sub>20</sub> H <sub>13</sub> NSO <sub>4</sub> 157-158 <sup>0</sup>	8,15; 8,02 (4H, дд, CH <sub>Ar</sub> ); 7,80; 7,76 (2H, дд, CH <sub>Ar</sub> ), 7,56 (1H, м, CH <sub>Ar</sub> ); 7,34 (1H, м, CH <sub>Ar</sub> ); 4,37 (2H, м, CH <sub>2</sub> ) 1, 38 (3H, т, CH <sub>3</sub> )	1735 (C=O, естерне ); 1686 1664 (C=O); 1371 (трет-N)
3.3		C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>4</sub> >300	12,65 (1H, с, COOH); 8,15; 8,02 (4H, дд, CH <sub>Ar</sub> ); 7,80; 7,76 (2H, дд, CH <sub>Ar</sub> ), 7,56 (1H, м, CH <sub>Ar</sub> ); 7,34 (1H, м, CH <sub>Ar</sub> );	1358, 3060 (OH) 1760(C=O, COOH); 1648 (C=O); 1360 (трет-N)
3.4		C <sub>17</sub> H <sub>8</sub> ClNO <sub>3</sub>	8,10; 8,02 (4H, дд, CH <sub>Ar</sub> ); 7,80; 7,76 (2H, дд, CH <sub>Ar</sub> ), 7,56 (1H, м, CH <sub>Ar</sub> ); 7,34 (1H, м, CH <sub>Ar</sub> )	1772 (CO, COCl); 1692,1658 (C=O); 1360 (трет-N) 720 (C-Cl)
3.7a		C <sub>23</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> >300	11,83 (1H, с, NH); 7,98-7,89 (2H, дд, CH <sub>ar</sub> ); 7,69-7,56 (2H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,45-7,47 (2H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,37-7,28 (5H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,25-7,22 (1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,25-7,22 (1H, м, CH <sub>ar</sub> )	3431 (NH); 1720, 1672, 1657 (C=O)

## Продовж. табл. 5.4

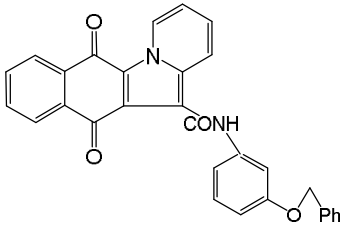
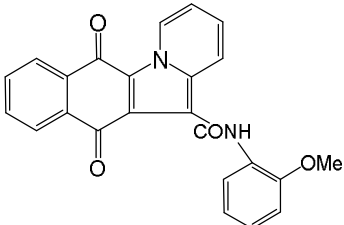
1	2	3	4	5
3.7б		$C_{23}H_{13}FN_2O_3$ $>300$	11,85 (1H, м, NH); 9,08 (1H, с, CH <sub>ar</sub> ); 8,31;8,16; 7,99 (3H, д, CH <sub>ar</sub> ); 7,77 (2H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,45-7,56 (3H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,32, 7.17;6.91 (3H, д, CH <sub>ar</sub> )	3452 (NH); 1725, 1670, 1660 (C=O)
3.7в		$C_{21}H_{16}N_2O_4$ $>300$	10,01 (1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,97-7,88 (2H, дд, CH <sub>ar</sub> ); 7,69-7,56 (2H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,45-7,47 (1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,23-7,22 (1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 6,67-6,63 (1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 3,97-3,81 (4H, м, -N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ); 4,08-3,91 (4H, м, O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )	1725,1683, 1670 (C=O)
3.7г		$C_{27}H_{16}N_2O_3$ $>300$	11.08(1H, с, NH); 9.08 (1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 8,32-8,31 (1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 8.16(1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,91-8.01 (2H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,76-7,81(5H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7.23-7.56 (4H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7.22 (1H, м, CH <sub>ar</sub> )	3343 (NH); 1722,1681, 1669 (C=O)
3.7д		$C_{26}H_{19}N_2O_5$ $>300$	11,79(1H,с,NH); 10,04(1H, с, COOH);10,02-9,99(1H, м, CH <sub>ar</sub> );7,97-7,89(2H, дд, CH <sub>ar</sub> );7,69-7,55 (2H, м,CH <sub>ar</sub> );7,47-7,39(3H, м, CH <sub>ar</sub> );7,3-7,22(2H, м, CH <sub>ar</sub> );6,86(2H, м,CH <sub>ar</sub> );6,68-6,65(1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 4,99(1H, м, CH); 3,40-3,13(2H, м, CH <sub>2</sub> )	3329 (NH); 2630 (COOH); 1740, 1720,1678, 1663 (C=O)



Продовж. табл. 5.4

1	2	3	4	5
3.7ж		$C_{23}H_{12}Cl_2N_2O_3$ $>300$	11,22(1H, с, NH);10,01 (1H, м, CH <sub>ar</sub> );8,15(1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,98-7,89(2H, дд, CH <sub>ar</sub> );7,69-7,53(3H, м, CH <sub>ar</sub> );7,47-7,44(1H, м, CH <sub>ar</sub> ), 7,25-7,22(1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 6,96-9,93(1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 6,67-6,63(1H, м, CH <sub>ar</sub> )	3338 (NH); 1720,1672, 1659 (C=O)
3.7з		$C_{20}H_{11}N_3O_3S$ $>300$	11,18(1H, с, NH);10,01 (1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,99-7,88(2H, дд, CH <sub>ar</sub> );7,70-7,56(3H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,47-7,44(1H, м, CH <sub>ar</sub> );7,35(1H, м, CH <sub>ar</sub> );7,24(1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 6,65(1H, м, CH <sub>ar</sub> )	3391 (NH); 1718, 1680, 1665 (C=O)
3.7и		$C_{24}H_{14}N_2O_5$ $>300$	13.13(1H, с, COOH); 12.12(1H, с, NH) 9,07 (1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 8.31(1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 8.15-8.31(4H, м, CH <sub>ar</sub> );7.72-7.78(2H, м, CH <sub>ar</sub> );7.42-7.44(1H, м, CH <sub>ar</sub> );7.07(1H, м, CH <sub>ar</sub> );	3330 (NH); 2710 (COOH); 1724, 1678, 1662 (C=O)
3.7к		$C_{25}H_{18}N_2O_5$ $>300$	11,30(1H, с, NH);10,01 (1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,97-7,87(2H, дд, CH <sub>ar</sub> ); 7,70-7,56(3H, м, CH <sub>ar</sub> );7,44(1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,23(1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 6,84-6,75(2H, м, CH <sub>ar</sub> ); 6,66(1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 3,78-3,67(2H, д, 2CH <sub>3</sub> )	3340 (NH); 1725, 1680, 1667 (C=O)

Продовж. табл. 5.4

1	2	3	4	5
3.7л		$C_{30}H_{20}N_2O_4$ >300	11,59 (1H, м, NH); 9,08 (1H, с, CH <sub>ar</sub> ); 8,32; 8,17; 8,01 (3H, 3M, CH <sub>ar</sub> ); 7,73-7,78 (2H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,56 (1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,28-7,57 (8H, м, CH <sub>ar</sub> ); 6,89 (1H, м, CH <sub>ar</sub> )	3450 (NH); 1720, 1678, 1659 (C=O)
3.7м		$C_{24}H_{16}N_2O_4$ >300	11,43 (1H, с, NH); 10,01 (1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 8,25-8,22; 10,01 (1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,98-7,88 (2H, дд, CH <sub>ar</sub> ); 7,70-7,56 (2H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,47-7,44 (1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,26-7,22 (2H, м, CH <sub>ar</sub> ); 6,97-6,93 (1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 6,76-6,72 (1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 6,67-6,63 (1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 3,67 (1H, с, CH <sub>3</sub> )	3453 (NH); 1725, 1684, 1669 (C=O)

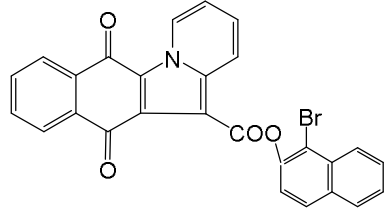
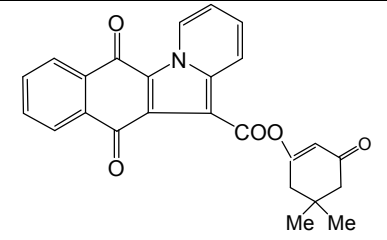
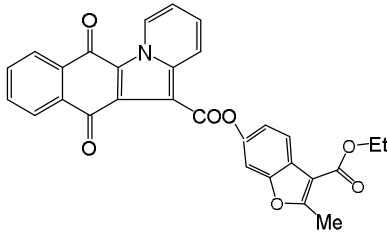
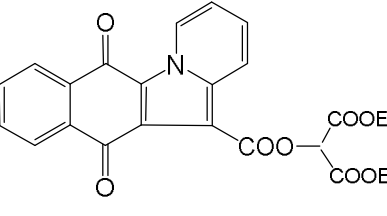
### 5.2.5. Естери 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-1-карбонової кислоти 3.8 а-г (табл. 5.5 і 5.6)

#### Загальна методика

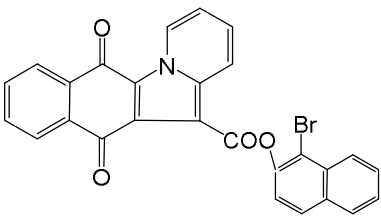
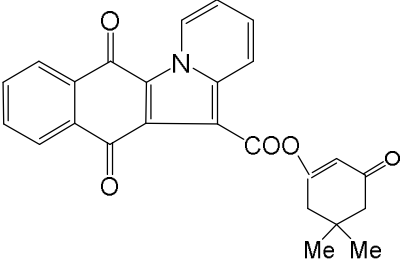
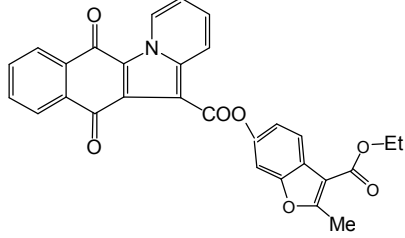
До розчину 5,57г (0,018 моль) хлорангідриду 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти **3.4** в 100 см<sup>3</sup> хлорбензену, при перемішуванні і кімнатній температурі, додавали заздалегідь приготовлений розчин (0,018 моль) спирту і 2,8 см<sup>3</sup> (0,018 моль) триетиламіну в 20 см<sup>3</sup> хлорбензену. Реакційну суміш витримували при температурі 60<sup>0</sup>С протягом двох год, розчинник упарювали у вакуумі водоструменевого насосу, промивали водою, фільтрували. Сушили і перекристалізували з хлорбензену.

Таблиця 5.5

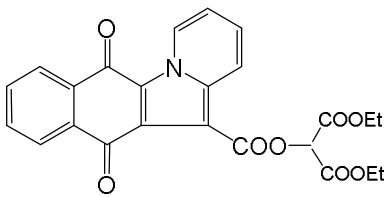
Виходи та дані елементного аналізу естерів 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти **3.8а-г**

№ сп.	Формули	Вихід, %	Розраховано, <u>Знайдено, %</u>			
			C	H	N	Br
1	2	3	4			
3.8 а		70	65.34 <u>65.26</u>	2.84 <u>2.90</u>	2.82 <u>2.98</u>	16.10 <u>16.26</u>
3.8 б		71	72,63 <u>72,35</u>	4,63 <u>4,30</u>	3,39 <u>3,70</u>	—
3.8 в		73	70,59 <u>70,24</u>	3,88 <u>3,45</u>	2,84 <u>2,97</u>	—
3.8 г		70	61,08 <u>59,76</u>	2,82 <u>2,80</u>	3,10 <u>2,97</u>	—

## Температури плавлення та спектральні дані естерів 3.8 а-г

№ сп.	Формули	Брутто формула, Т <sub>пл.</sub> °С	<sup>1</sup> Н ЯМР (δ, м.ч.)	ІЧ, см <sup>-1</sup>
1	2	3	4	5
3.8 а		C <sub>27</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>4</sub> Br >270 <sup>0</sup> С з розкладом	10,17(1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 8,37-8,34 (1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 8,15-8,10(2H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,90-7,78(2H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,64-7,56(3H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,48-7,45(1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,37-7,22 (3H, м, CH <sub>ar</sub> ); 6,54(1H, м, CH <sub>ar</sub> )	1735, 1696, 1668 (C=O); 1240,1100 (C-O-C), 680 (C-Br)
3.8 б		C <sub>25</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> >270 <sup>0</sup> С з розкладом	10,16(1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 8,10-7,89(2H, дд, CH <sub>ar</sub> ); 7,82-7,58(2H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,48(1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,23(1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 6,55(1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 6,18-6,16(1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 2,48-2,10(4H, м, 2CH <sub>2</sub> ); 1,12-1,01(6H, д, 2CH <sub>3</sub> )	1735, 1720, 1690, 1660 (C=O); 1250,1060 (C-O-C)
3.8 в		C <sub>29</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>7</sub> >270 <sup>0</sup> С з розкладом	10,15(1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 8,10-7,89(2H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,82-7,59(3H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,48-7,43(2H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,24(1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,11(1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 6,56-6,52(1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 4,32(2H, м, CH <sub>2</sub> ); 1,36(3H, с, CH <sub>3</sub> )	1732, 1720, 1680, 1646, 1631 (C=O); 1246,1080 (C-O-C)

Продовж. табл. 5.6

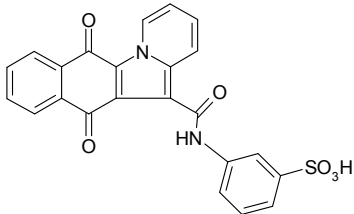
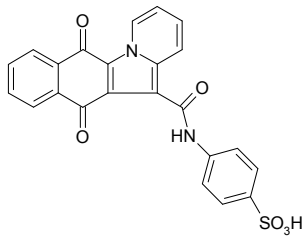
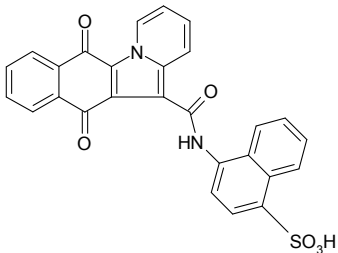
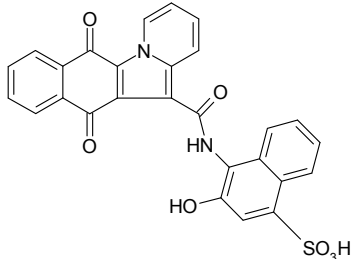
1	2	3	4	5
3.8 г		$C_{24}H_{18}NO_8$ $>270^{\circ}C$ з розкладом	10,17(1H, м, $CH_{ar}$ ); 8,10- 7,78(3H, м, $CH_{ar}$ ); 7,58- 7,45(2H, м, $CH_{ar}$ ); 7,23(1H, м, $CH_{ar}$ ); 6,55(1H, м, $CH_{ar}$ ); 5,42(1H, с, $CH_3$ ); 2,20-2,16(4H, м, 2 $CH_2$ ); 1,31(6H, с, 2 $CH_3$ )	1735, 1725, 1648, (C=O); 1240,1080 (C-O-C)

### 5.2.6. Сульфокислотні аміди 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти 3.9 а-г (табл. 5.7 і 5.8)

#### Загальна методика

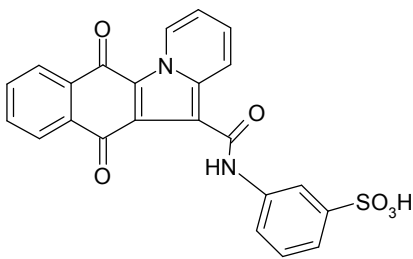
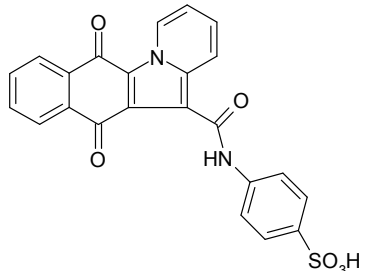
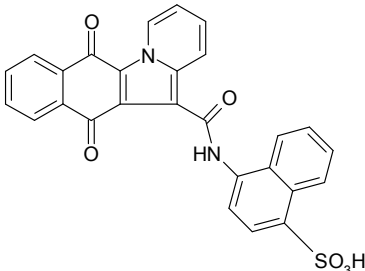
До суспензії 2,27 г (0,01 моль) 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти **3.3** в 100 см<sup>3</sup> хлорбензену при перемішуванні додавали 1,95 г (0,01 моля) аміноарилсульфокислоти, 28 см<sup>3</sup> (0,018 моль) триетиламіну в 20 см<sup>3</sup> хлорбензену. Реакційну суміш витримували при температурі 60<sup>0</sup>С дві години. Охолоджували до кімнатної температури, упарювали у вакуумі водоструменевого насосу, промивали водою (тричі по 200 см<sup>3</sup>) фільтрували. Сушили і перекристалізували з хлорбензену.

Виходи та дані елементного аналізу аміносурьфокислотних похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-1-карбонової кислоти **3.9 а-г**

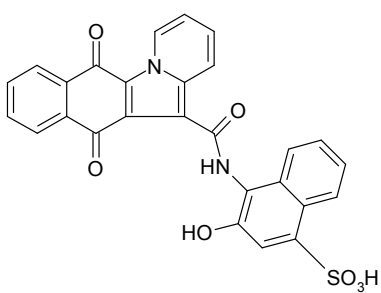
№ сп.	Формули	Вихід, %	Розраховано, Знайдено, %			
			C	H	N	S
1	2	3	4			
<b>3.9 а</b>		98	61.81 <u>61.87</u>	3.65 <u>3.72</u>	6.74 <u>6.56</u>	7.82 <u>7.91</u>
<b>3.9 б</b>		96	61.81 <u>61.75</u>	3.65 <u>3.75</u>	6.74 <u>6.61</u>	7.82 <u>7.99</u>
<b>3.9 в</b>		80	66.24 <u>66.39</u>	3.51 <u>3.47</u>	5.47 <u>5.60</u>	6.63 <u>6.49</u>
<b>3.9 г</b>		74	63.28 <u>63.36</u>	3.15 <u>3.08</u>	5.47 <u>5.31</u>	6.26 <u>6.41</u>

Таблиця 5.8

Температури плавлення та спектральні дані аміносурьфокислотних похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12--карбонової кислоти **3.9 а-г**

№ сп.	Структурна формула	Брутто формула, T <sub>пл.</sub> °C	<sup>1</sup> H ЯМР (δ, м.ч.)	ІЧ, см <sup>-1</sup>
1	2	3	4	5
<b>3.9 а</b>		C <sub>23</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S >300	11,15(1H, с, NH);10,00 (1H, м, CH <sub>ar</sub> );9,96 (1H,сOH); 8,11 (1H,м,CH <sub>ar</sub> ); 7,99-7,82 (3H,м,CH <sub>ar</sub> );7,70-7,56 (4H,м,CH <sub>ar</sub> );7,47-7,44(1H, м,CH <sub>ar</sub> );7,23(1H, м, CH <sub>ar</sub> );6,67-6,63 (1H, м, CH <sub>ar</sub> )	3340(NH); 1735, 1694, 1668(C=O); 1280, 1060(S-O);
<b>3.9 б</b>		C <sub>23</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S >300	11,18 (1H, с, NH);10,00 (1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 9,96 (1H, с, OH); 8,11 (1H, м, CH <sub>ar</sub> );7,99-7,88 (4H, м, CH <sub>ar</sub> );7,70-7,56 (2H, м, CH <sub>ar</sub> );7,30-7,22(3H, м, CH <sub>ar</sub> );7,23 (1H, м, CH <sub>ar</sub> );6,66 (1H, м, CH <sub>ar</sub> )	3338(NH); 1732, 1698, 1664(C=O); 1600, 1590 (C=C); 1276, 1076(S-O);
<b>3.9 в</b>		C <sub>27</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S >300	11,10 (1H, с, NH); 10,15 (1H, с, OH); 10,01(1H, м, CH <sub>ar</sub> );9,08-9,05(1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 8,06-7,88(3H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,70-7,56 (2H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,50-7,46 (2H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,25-7,22 (1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,15(1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 6,66-654 (2H, м, CH <sub>ar</sub> )	3346(NH); 1730, 1684, 1660(C=O); 1610, 1602, 1586(C=C); 1282, 1072(S-O)

Продовж. табл. 5.8

1	2	3	4	5
3.9 г		$C_{27}H_{16}N_2O_7S$ $>300$	11,10 (1H, с, NH); 10,85(2H, с, OH); 10,02 (1H, м, CH <sub>ar</sub> );8,93- 8,91(1H, м, CH <sub>ar</sub> ); 7,97- 7,90(2H, дд, CH <sub>ar</sub> );7,69- 7, (4H, м, CH <sub>ar</sub> );7,25- 7,19(2H, м, CH <sub>ar</sub> );6,85(1H, м, CH <sub>ar</sub> );6,67-6,57(2H, м, CH <sub>ar</sub> )	3520- 3250(OH); 3340(NH); 1732, 1686, 1668(C=O); 1610, 1602, 1564(C=C) ; 1268, 1080(S-O)

### 5.3. Біологічна активність одержаних сполук

#### 5.3.1. Антимікробна активність

Як середовище використовували м'ясопептонний бульйон (МПБ) або м'ясопептоний агар (2% МПА, 2% агару). Для виготовлення інокулюму біомасу тестових мікроорганізмів суспендували у 5см<sup>3</sup> стерильної води до концентрації клітин 10<sup>9</sup> клітин/см<sup>3</sup>.

У досліді з дисками бактеріальну суспензію в кількості 0,1мл рівномірно розподіляли по поверхні МПА в чашках Петрі шпателем. Чашки підсушували при кімнатній температурі протягом 20-30 хв, після чого накладали диски з нанесеною на них досліджуваною речовиною (20 мкл робочого розчину на диск). Чашки витримували при температурі 10-15 °С для дифузії речовини в середовище, а потім вміщували в термостат при 37 °С. Як контроль використовували стандартний диск з оксациліном та фігоном (10 мкг антибіотика на диск). Через 18-20 год проводили вимірювання зон пригнічення росту навколо дисків.

Ступінь активності досліджуваних речовин в 0,1% концентрації оцінювали за величиною зон пригнічення росту тест-культур бактерій згідно параметрів, що наведені в табл. 4.6. Повторюваність експериментів трьохкратна.



Таблиця 5.9

## Оцінювання результатів методом дифузії сполук в агар

Діаметр зон затримки росту мікроорганізмів, мм	Ступінь чутливості мікроорганізмів
11 - 15	Малочутливий
16 - 25	Чутливий
> 25	Високочутливий

Для одержання кількісних даних про вплив синтезованих сполук на тестові культури застосовували метод серійних розведень на рідкому живильному середовищі (МПБ). Мікробне навантаження становило  $5 \times 10^6$  клітин в  $1 \text{ см}^3$  середовища. Робочий розчин, як і в досліді з дисками, мав концентрацію  $2 \text{ мг/см}^3$  (2000 ОД). Тривалість інкубації бактерій – 24 год. при  $37^0 \text{ C}$ . Як тестові культури в усіх дослідях використовували бактерії *Staphylococcus aureus* і *Escherichia coli*.

**5.3.1.1. Фунгіцидна активність синтезованих сполук**

Фунгіцидну активність сполук вивчали методом дифузії речовин в агар на твердому поживному середовищі (2% сусло-агар), на яке накладали диски з досліджуваною речовиною в кількості 100, 60 та 20 мкг/диск. Мікробне навантаження  $10^5$  КУО на 1 мл. Тривалість інкубації грибів 48-72 год. при  $28-30^0 \text{ C}$ .

У дослідях використовувались наступні тест-культури грибів *Penicillium chrysogenum*, *Penicillium vitale*, *Aspergillus niger*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida tenuis*

Ступінь активності досліджуваних сполук оцінювали за величиною зон пригнічення росту тест-культур мікроорганізмів згідно параметрів, що наведені в табл. 5.9. Повторюваність досліду трьохкратна.

**5.3.2. Дослідження рістрегулюючої активності**

Рістрегулюючу активність досліджуваної речовини вивчали за стандартною методикою в модифікації Т.А. Серегеєвої на агаризованому середовищі наступного

складу (г/л):  $MgSO_4 \cdot 7H_2O$  - 1;  $K_2HPO_4$  - 1;  $FeSO_4 \cdot 7H_2O$  - 0,02; агар-агар – 8, в котре додають розчин досліджуваної речовини в концентрації 0,01%, 0,001% та 0,0001% і розливають в чашки Петрі. В контрольні чашки вносять еквівалентну кількість розчинника. Як еталон порівняння був фігон.

В досліді використовують насіння односім'ядольних рослин *Avena sativa* L. (овес посівний) та двосім'ядольних *Lepidium sativum* (крес-салат), яке пророщують на агаризованому середовищі 3 доби в термостаті при  $t^0 = 22^0C$ , з подальшим дорощуванням проростків протягом 4 діб у витяжній шафі з штучним освітленням при  $t^0 = 19-20^0C$ .

В кінці досліді визначали схожість насіння і лінійні розміри частин рослин. Результати відображались у відсотках порівняно з контролем. При показнику, що перевищує 100 % - оцінювалась стимуляція росту, а при показнику менше 100 % - пригнічення росту. Повторюваність дослідів трьохкратна.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичні узагальнення та експериментальні дані та вирішено науково-прикладні завдання щодо розробки нових методів синтезу та препаративних методик одержання нових гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону. Проведено дослідження біологічної активності цих сполук та з'ясовані перспективи подальших досліджень у даному напрямі.

1. З'ясовано, що при взаємодії 2-хлоро-3-( $\alpha$ -ціано- $\alpha$ -карбетокси)метил-1,4-нафтохінону з водним розчином сульфиду натрію утворюється 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діон, що дозволило розробити оригінальний метод синтезу зручного реагенту для конструювання сполук з нафто[2,3-*b*]тіофеновим фрагментом.
2. Розроблено методи одержання 2-арил-4Н-нафто-[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]оксазин-4,5,10-трионів і 2-арилнафто-[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]піримідин-4,5,10(3Н)-трионів на основі взаємодії 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону з дихлоротрифенілфосфораном та аміаком відповідно. Запропоновано ймовірні механізми процесів гетероциклізації.
3. Розроблена препаративна методика синтезу 2-хлоро-3-( $\alpha$ -ціано- $\alpha$ -карбетокси)метил-1,4-нафтохінону на основі реакції ціанацетооцтового естеру з 2,3-дихлоро-1,4-нафтохіноном, виявлено вплив умов проведення реакції на її перебіг.
4. Розроблено методи одержання 3-фенілнафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]-піримідин-2,4,5,10(1Н,3Н)-тетраону та 2-тіоксо-2,3-дигідронафто-[2',3':4,5]тієно [2,3-*d*]піримідин-4,5,10(1Н)-триону реакцією 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону з фенілізоціанатом та з бензилізотіоціанатом відповідно і запропоновані ймовірні механізми цих реакцій.
5. Запропоновані зручні препаративні методики синтезу раніше неописаних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти, її хлорангідриду, амідів, естерів та аміносультфокислотних похідних.

6. Для 2-арил-4Н-нафто[2',3':4,5]тієно[2,3-d][1,3]оксазин-4,5,10-трионів, 2-арилнафто [2',3':4,5]тієно[2,3-d][1,3]піримідин-4,5,10(3Н)-трионів, 3-фенілнафто [2',3':4,5]тієно[2,3-d][1,3]піримідин-2,4,5,10(1Н, 3Н)-тетраону та 2-тіоксо-2,3-дигідронафто [2',3':4,5]тієно-[2,3-d]піримідин-4,5,10(1Н)-триону проведено квантово-хімічні розрахунки напівемпіричним методом РМЗ, на основі яких встановлені оптимальна просторова будова та часткові заряди на атомах.
7. Серед синтезованих нових гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону виявлено сполуки – потенційні фунгіциди, бактерициди, регулятори росту рослин з вищою активністю у порівнянні з еталонами. Проведена кореляція між квантово-хімічними розрахунками структури за програмою HyperChem 7, прогнозованою активністю за програмою PASS і експериментальними даними.
8. Молекулярним докінгом 2-тіоксо-2,3-дигідронафто[2',3':4,5]тієно[2,3-d]-піримідин-4,5,10(1Н)-триону за програмою VIDA показана спорідненість до фрагменту білка тубуліну, що може свідчити про ймовірну реалізацію механізму його протиракової активності.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Thomson R.H. Naturally occurring quinones / R.H. Thomson // Academic press - 2<sup>d</sup> ed. - London and New York. - 1971. - P.634.
2. Patai Ed.S. The Chemistry of Quinonoid Compounds / Ed.S. Patai. – London, Wiley. - 1974. - Part I, II. - P.1274.
3. Grunanger P. Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl) / P. Grunanger // Stuttgart, Georg Thieme Verl. - 1977. - Bd.V/3. – S.561.
4. Grundmann C. Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl). Chinone. Teil II. / Grundmann C. // Stuttgart, Georg Thieme Verl. - 1979. - Bd.VII/3b. - S.911.
5. F. H. Osman, F. A. El-Samahy. Reactions of  $\alpha$ -Diketones and o-quinones with Phosphorus Compounds // Chem. Rev.- 2002.-V.102.- P.629-677.
6. Кухар В. П. Хімія амінофосфонових кислот – нові напрямки. Пленарна доповідь на XXII Укр. конф. з орган хімії, Ужгород, 2010р.
7. Kukhar V. P. Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry / V. P. Kukhar, V. D. Romanenko, A. B. Hughes (Ed.). Wiley-VCH. Weinheim, 2009.-Vol.2, - P.189-260.
8. M. Ordonez. Stereoselective synthesis of GABOB, carnitine and statine phosphonates analogues. Review Article / M. Ordonez, V. Labastida-Galván, S. Lagunas-Rivera // Tetrahedron: Asymmetry. - 2010.-V.21,- P.129-147.
9. Кутырев А. А. Нуклеофильные реакции хинонов / А. А. Кутырев, В. В. Москва // Успехи химии. – 1991. - Т. 60, вып.1. - С. 134-168.
10. Гринёв А. Н. Синтез замещенных нафтофуранов / А. Н. Гринёв, Г. К. Прокофьева, А. П. Терентьев // Журн. общ. химии. - 1957. - Т. 27. - № 6. - С. 1688-1689.
11. Земляков А.Е. Биомолекулы: строение, синтез и свойства / А.Е. Земляков, В.О. Курьянов. - Симферополь: Таврический национальный университет им. В.И. Вернадського, 2007. – 216с.
12. Дрюк В.Г. Курс органической химии. Биологические аспекты / В.Г. Дрюк, В.Г. Карцев, В.П. Хиля. – Симферополь: ЧП «Фактор», 2007. – 242с.
13. Ластухін Ю.О. Хімія природних органічних сполук: [навч. посіб.] / Ластухін Ю.О. – Л.: НУ «Львівська політехніка» (ІВЦ «ІНТЕЛЕКТ+»), 2005. – 560с.

14. Тюкавкина Н.А. Биоорганическая химия: 4-е изд. / Н.А. Тюкавкина, Ю.И. Бауков. - М.: Дрофа, 2005. – 542с.
15. Племенков В.В. Введение в химию природных соединений / Племенков В.В. - Казань: ГУП «Марийский полиграфическо-издательский комбинат», 2001. – 376с.
16. Kotodziejczyk A. Naturalne związki organiczne / Kotodziejczyk A. – Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN, 2003. – 602s.
17. Alves T.M.A. Eleutherinone, a Novel Fungitoxic Naphthoquinone from *Eleutherine bulbosa* (Iridaceae) / T.M.A. Alves, H. Kloss, C.L. Zani // Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. – 2003. – V. 98, №5. – P. 709-712.
18. Fox H.H. Synthetic tuberculostats V. Alkylidne derivatives of isonicotinylhydrazine / H.H. Fox, John T. Gibas // J. Org. Chem. – 1953. – Vol. 18. – P. 983-989.
19. Hans A.O. The tuberculostatic activity of hydrazine derivatives from pyridine carboxylic acids and carbonyl compounds / A.O. Hans, W. Siefken, G. Domagk [et. al.] // Zeitschrift fuer Naturforschung. – 1952. – Vol. 7. – P. 462-468.
20. Han Y.S. Biosynthesis of anthraquinones in sell cultures of the Rubiaceae / Y.S Han, R. Van der Heijden, R. Verpoorte // Plant Cell Tissue and Organ Culture. - 2001. - № 67. – P.201-220.
21. Michel F. Dasselbe gilt für das 2,3-Dichlornaphtochinon / F. Michel // Ber. - 1900. - Bd.33. - S.2402-2406.
22. Liebermann C. Ueber die Reactionen der malonoestergruppe gegen halogenirte Chinone und Indone / C. Liebermann // Ber. - 1900. - Bd.33. - S.566-578.
23. Hammam A.S. Reaction of 2,3-Dichloro-1,4-Naphtho-quinone with some Active Methylene Compounds in Different Basic Media / A.S. Hammam, R.F. Fandy, M.A. Hassan // Chem. Heterocycl. Comp. - 2002. - V.38. - P.400-405.
24. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений. - М.: Мир, 1996. – 464 с.
25. Fieser L.F. A Comparison of Heterocyclic Systems with Benzene. IV. Thionaphthenequinones / L.F. Fieser, R.G. Kennelly // J. Am. Chem. Soc. - 1935. - V.57. - P.1611-1614.

26. Fieser L.F. Reactions of Naphthoquinones with Malonic Ester and its Analogs. I. Reactions with Malonic Ester / L.F. Fieser, E.F. Pratt // J. Am. Chem. Soc. - 1951. - V.73. - P.444-448.
27. Carruthers W. Sythesis of naphto[2,3-b]thiophen / W. Carruthers, A. G. Douglas, J. Hill // J. Chem. Soc. - 1962. - P.704-708.
28. Steinkopf W. Studien in Thiophenreihe. VI. Uber die Kondensation von Thiophen init Phthalasaureanhydrid // Ann. - 1915. - S.94-108.
29. Mayer F. Farbstoffstudien in der Thiophenreihe / Ann. – V.488. - 1931.- S.259-296.
30. Schroeder H.E. The Synthesis of Thiophanthraquinones from Thenoyl and Thenylbenzoic Acids / H.E. Schroeder, V. Weinmayr // J. Am. Chem. Soc. - 1952. - V.74. - P.4357-4361.
31. Kobayashi K. An Improved Method for the Preparation of 4,7-Dioxo-4,7-dihydrobenzo[b]thio-phene-2-carboxylates from 2-Acyl-1,4-benzoquinones and Mercaptoacetates / K. Yoneda, M. Uchida, H. Matsuoka, O. Morikawa, H. Konishi // Heterocycles. - 2001. - V.55. - P.2423-2430.
32. Kobayashi K. One-Pot Synthesis of 2,3-Disubstituted Naphtho[2,3-b]thiophene-4,9-diones from a 2-Sulfenyl-1,4-naphthoquinone and Enamines / K. Kobayashi, Y. Furuta, H. Matsuoka, M. Uchida, O. Morikawa, H. Konishi // Chem. Lett. - 1999. - P.503-504.
33. Miyaki K., Ikeda N. Antibacterial properties of 2- and 2,3-disubstituted 1,4-naphthoquinones / K. Miyaki, N. Ikeda // J. Pharm. Soc. Japan. - 1953. - V.73. - P.961-963.
34. Ryu C.K. The antimicrobial activities of some 1,4-naphthalenediones (III) / C. K. Ryu, D. Kim // Arch. Pharm. Res. - 1993. - V.16. - P.161-163.
35. Sextion W.A. Chem. consist. and biol. activity / W.A. Sextion // London. - 1953. - P.194.
36. Haychi S., Kumamoto H. // Pharm. Bull. - 1954. - V.1. - P.93.
37. Литвиненко Л.Н. Защита нефтепродуктов от действия микроорганизмов. - М.: Химия, 1977. - С. 93-143.
38. Colwell C.A. Mechanism of bacterial and fungus growth inhibition by 2-methyl-1,4-naphthoquinone / C.A. Colwell, M. McCall // J. Bact. - 1946. - V.51. - P.659-670.

39. Marrian D.H. Antibacterial effects of substances structurally resembling mallimide / D.H. Marrian, E. Friedmann, I.L. Ward // *Biochem. J.* - 1953. - V.54. - P.65-68.
40. Ikeda N. // *J. Pharm. Soc. Japan.* - 1955. - V.75. - P.1073-1077.
41. Мельников Н.Н. Справочник по пестицидам / Н.Н. Мельников, К.В. Новожилов, С.Р. Белан, Т.Н. Пылова // М.: Химия, 1985. – 255 с.
42. Fesen M.R. Inhibitors of human immuno-deficiency virus integrase / M.R. Fesen, K.W. Kohn, F. Leteurte, I. Pommier // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1993. - V.90. - P.2399-2403.
43. Deriu I. Thiourea derivatives with potential tuberculostatic activity / I. Deriu, H. Benesch // *Bull. Soc. Chim. Biol.* - 1962. - V.44, № 1. - P.91-96.
44. Deriu I. Отношение между строением и антитуберкулёзным действием некоторых производных  $\alpha$ -нафтохинона. VI. Нафтохинониминны / I. Deriu, M. Cracea // *Журн. общ. химии.* - 1963. - Т.33, № 4. - С. 1127-1130.
45. Vechio G.D. Antibiotic activity in vitro of  $\alpha$ -naphthoquinone on Salmonella / G.D. Vechio, A. Napoli, E. Biondi // *Chem. Abstr.* - 1950. - V.44, № 5. - P.2072.
46. Kowalik R. The antibiotic activity of 2-substituted 1,4-naphthoquinones on a few fungi; the fungicidal effects of several dithiocarbamates / R. Kowalik // *Prace Glown. Inst. chem. przemysl.* - 1951. - V.2. - P.51-59.
47. Fieser L.F. Naphthoquinone Antimalarials. I. General Survey / L.F. Fieser, E. Berliner, F.J. Bondhus and coll. // *J. Am. Chem. Soc.* - 1948. - V.70, № 10. - P.3151-3155.
48. Ragazze E. In vitro effects of naphthoquinones isolated from Drosera species / E. Ragazze, M. De Biasi, L. Pandolfo, A. Chinellato, L. Caparrotta // *Chem. Abstr.* - 1993. - V.119. - P.58.
49. Федуров В.В. Роль убіхінону в регуляції окислювальних процесів при гіпоксії. - К.: Наукова думка, 1978. – 319 с.
50. Pat. 2055097 GB. Quinone derivatives. Takeda Chemical Industries Ltd. - Опубл. 25.02.1981.
51. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2т. Т.2. - М.: Новая волна, 2002. - 608 с.



52. Колесников В.Т. Синтез, строение и некоторые свойства потенциальных противоопухолевых веществ в ряду 2,3-производных нафтохинона-1,4 и фталазинонов. Дисс. канд. хим. наук. - Львов, 1968. – 169 с.
53. Lin A.J. Potential bioreductive alkylating agents. Antineoplastic activity of quinoline-5,8-diones, naphthazarins, and naphthoquinones / A.J. Lin, B.J. Lillis, A.C. Sartorelli // *J. Med. Chem.* - 1975. - V.18. - P.917-921.
54. Yamashita Y. Induction of mammalian DNA topoisomerase II dependent DNA cleavage by antitumor antibiotic streptonigrin / Y. Yamashita, S. Kawada, N. Fujii, H. Nakano // *Cancer Res.* - 1990. - V.50. - P.5841-5844.
55. Morton R.A. *Biochemistry of Quinones*. 1<sup>st</sup> ed. New York: Academic press, 1965. - P.585.
56. Beall H.D. Role of NAD(P)H: quinone oxidoreductase (DT-diaphorase) in cytotoxicity and induction of DNA damage by streptonigrin / H.D. Beall, D. Siegel, Y. Liu, E.M. Bolton, N.W. Gibson, D. Ross // *Biochem. Pharmacol.* - 1996. - V.51. - P.645-652.
57. Moore M. H. DNA-drug interactions: The crystal structure of d(CGATCG) complexed with daunomycin / M. H. Moore, W. H. Hunter, O. J. Kennard // *J. Mol. Biol.* - 1987. - V.206. - P.693-705.
58. Pindur U. Antitumor active drugs as intercalators of deoxy-ribonucleic acid: Molecular models of intercalation complexes / U. Pindur, M. Haber, K. Sattler // *J. Chem. Educ.* - 1993. - V.70. - P.263-272.
59. Lee H.J. Synthesis and Cytotoxicity Evaluation of 2-Amino- and 2-Hydroxy-3-ethoxycarbonyl-N-substituted-benzo[f]indole-4,9-dione Derivatives / H.J. Lee, M.E. Suh, C.O. Lee // *Bioorg. and Med. Chem.* - 2003. - V.11. - P.1511-1519.
60. А.с. 1774617 СССР. Производные 3-хлор-1,4-нафтохинона, обладающие бактерицидными и фунгицидными свойствами. / А.П. Картофлицкая, В.Т. Колесников, В.Н. Солонин, Л.А. Кучеренко, А.А. Гузова, В.М. Шелевий, М.К. Хмельюк, В.Л. Беляев. - 1983.
61. А.с. 1774636 СССР. Бактерицид против обрастания днищ судов / В.Т. Колесников, А.Н. Бобкова, Ю.А. Горбенко, Л.Д. Губасарян, А.А. Гузова, А.В. Здырко. - 1993.

62. А.с. 1690339 СССР. N-(3-хлоро-1,4-нафтохинонил-2-)-2-D,L аспарагиновая кислота, проявляющая кардиостимулирующие свойства / А.П. Картофлицкая, В.Т. Колесников, В.С. Зыбин, Н.М. Митрохин, Ю.В. Буров, Н.С. Диогенова, А.А. Гузова. - 1990.
63. Пат. 2032661 РФ, МКИ С 07 С 211/59, Ф 61 К 31/135. Дикалевая соль N-(3-хлоро-1,4-нафтохинонил)-2-глутаминовой кислоты, проявляющая антигипоксическую редуктазную, антиангинальную и противишемическую активность / А.П. Картофлицкая, В.Т. Колесников, Л.Н. Сернов, Н.М. Митрохин, Ю.В. Розанов, Н.С. Диогенова, Н.Р. Гладун, Л.Н. Марковский - 1995.
64. Pat. 3806512 USA. 2-amino-3-pyridylcarbonylthiophene compounds / M. Nakanishi, M. Shiroki, T. Tahara, K. Araki. - Оpubл. 23.04.1974.
65. Pat. 1468012 GB. 2-amino-3-carboxythiophene derivatives / A.C. Goudie - Оpubл. 23.03.1977.
66. Pat. 2817449 Germ. Mittel zur Regulierung des Pflanzenwachstums / K. Dickore, K. Lurssen. - Оpubл. 31.10.1979.
67. Pat. 4013681 USA. Derivatives of thiophene / J.V. Karabinos, L.G. Nickell - Оpubл. 22.03.1977.
68. Pat. 1546574 GB. Thiophene derivatives / R.D. McClelland, D.B. Baird, J.S. Campbell, B.R. Fishweek - Оpubл. 23.05.1979.
69. Fuller L.S. La chimie du thiophene. 1.Utilisations dans l'industrie pharmaceutique / L.S. Fuller, J.W. Pratt, F.S. Yates // Inform. chim. – 1979, - №187. - P.147-151.
70. Fuller L.S. La chimie du thiophene. 2.Utilisations non pharmaceutiques / L.S. Fuller, J.W. Pratt, F.S. Yates // Inform. chim. – 1979, - №194. - P.177-181.
71. Hórig C. Fortschritte auf dem Gebiet der Arzneimittelen twicklung / C. Hórig, H. Koch // Pharmazie. - 1973. - V.28, № 9. - P.553-574.
72. Pharmazeutische Wirkstoffe: Synthesen, Patente, Anwendungen / von A. Kleemann u J. Engel. - Stuttgart, N.Y.: Thieme, 1982. - S.1041.
73. Liebermann C. Ueber die Reactionen der malonoestergruppe gegen halogenirte Chinone und Indone / C. Liebermann // Ber. - 1899. - Bd.32. - S.260-267.

74. Hamman A.S. Reaction of 2,3-Dichloro-1,4-naphthoquinone with Some Active Methylene Compounds in Different Basic Media / A.S. Hamman, R.F. Fandy, M.A. Hassan // *Chem. Het. Comp.* – 2002. – V.38. - №4. – P.400-405.
75. Органические реакции. Сборник 10 (под ред. Луценко И.Ф.). - М.: ИЛ, 1963. - С. 181-553.
76. Марч Дж. Органическая химия. Реакции, механизмы и структура. В 4-х т. Т.3. - М.: Мир, 1987. - С. 199-200.
77. Procter G. Crystal Structures of 8-Methoxy- and 8-Nitro-naphthonitrile; Intramolecular Nucleophile-electrophile Interactions / G. Procter, D. Britton, J. D. Dunitz // *Helv. Chim. Acta.* - 1981. - Bd.64. - S.471-477.
78. Марч Дж. Органическая химия. Реакции, механизмы и структура. В 4-х т. Т.2. - М.: Мир, 1987. - С. 61-62.
79. Нейланд О.Я. Органическая химия. - М.: Высш. шк., 1990. - С. 598-599.
80. Liu Y. Synthesis of polycyclic indolizine derivatives via one-pot tandem reactions of N-ylides with dichloro substituted a,b-unsaturated carbonyl compounds / Y. Liu, H.-Y. Hu, Q.-J. Liu, H.-W. Hu, J.-H. Xu // *Tetrahedron.* – 2007. – V. 63. - № 9. - P. 2024 - 2033.
81. Liu Y. Copper(II)-Catalyzed Synthesis of Benzo[f]pyrido[1,2-a]indole-6,11-dione Derivatives via Naphthoquinone Difunctionalization Reaction / Y. Liu, J.-W. Sun // *Journal of Organic Chemistry.* – 2012. - V.77. - № 2. - P. 1191 - 1197.
82. Болдырев Б.Г. Исследование в области 1,4-нафтохинона. I. Некоторые 1,3-производные 1,4-нафтохинона / Б.Г. Болдырев, В.Т. Колесников // *ЖОрХ*, Сборник «Биологически активные соединения», 1966. – Т. 36. – С. 634-637.
83. Болдырев Б.Г. Синтез азотсерусодержащих производных 1,4-нафтохинона / Б.Г. Болдырев, В.Т. Колесников // *Вестник Львовского политехн. Ин-та.* – Львов. – 1966. - № 10. – С.17-20.
84. Колесников В.Т. Исследование в области 1,4-нафтохинона. III О некоторых аминокислотных производных 1,4-нафтохинона / В.Т. Колесников, Б.Г. Болдырев // *ЖОрХ*, Сборник «Биологически активные соединения».- 1968. - С.271-276.

85. Колесников В.Т. Исследование в области 1,4-нафтохинона. II Некоторые тиодитиопроизводные 1,4-нафтохинона / В.Т. Колесников, Б.Г. Болдырев // ЖОрХ, Сборник «Биологически активные соединения».- 1968. - С.261-271.
86. Новіков В. П. Синтез, будова і реакційна здатність хіноїдних та семіхіноїдних сполук. / Автореферат дис. на здобуття наук. ступеня доктора хімічних наук: 02.00.03 - Львів. - 1995. - 38 с.
87. Новіков В. П. Синтез оксазолнафтохінонів / В. П. Новіков, М. Кукпону, Р. Й. Влязло, В. Т. Колесніков // Тези доп. на XVI респ. конф. по орг. хімії, Тернопіль. - 1992. - С. 168.
88. Кукпону М.М. Конденсація 2-метилнафто(2,3-d)оксазол-4,9-діону з бензальдегідом / М.М. Кукпону, Р. Й. Влязло // Вісник. - Львів. політехн. ін.-ту. - Львів. - 1993. - №270. - С. 36-37.
89. Ковальчук О.І. Синтез нових аліциклічних похідних 1,4-нафтохінонів / О.І. Ковальчук, Н.Г. Марінцова, Л.Р. Журахівська, С.В. Половкович, І.В. Струбицький, В.П. Новіков // Вісник НУ «Львівська політехніка». – 2014. - №787. – С. 238-242.
90. Кукпону М. Електронна і просторова будова оксазолнафтохінонів / М. Кукпону, Р. Влязло // Тези доп. на наук. конф. до 150-річчя «Львів.політехн.». - Львів. - 1994. - №76. - С. 210.
91. Кукпону М. Утворення азотмістких гетероциклічних хінонів / М. Кукпону, Р. Мусянович, В. Котович // Тези доп. на наук. конф. до 150-річчя «Львів.політехн.». - Львів. - 1994. - №75. - С. 210.
92. Кукпону М.М. Перегрупування оксазолхінонів / М.М. Кукпону, Р.Й. Влязло, В.П. Новіков // Вісн. Львів. політехн. ін.-ту. - Львів. - 1994. - №280. - С. 65-66.
93. Тарас Т.М. Взаємодія 6,7-дихлорхінолінхінону-5,8 з 2,2', 6,6'-тетрометиламінопіперидином / Т.М. Тарас, Л.П. Слесарчук // Вісник Львів. політех. ін-ту, Вид-во Львів. держ. ун-ту «Вища школа». - 1991. - №250. - С. 42.
94. Тарас Т.М. Про процес хлорування хлорхінолінхінону-5,8 / Т.М. Тарас, В.П. Новіков, А.Б. Мацьків, Ю.А. Копельців // Вісник Львів. політех.ін-ту, Вид-во Львів. держ. ун-ту «Вища школа». - 1992. - №260. - С. 37.

95. Тарас Т.М. Таутомерні перетворення амінонафтохінонів / Т.М. Тарас, Л.З. Білецька // Вісник Львів. політех. ін-ту, Вид-во Львів. держ. ун-ту «Вища школа». - 1992. - №260. - С. 10.
96. Тарас Т.М. Окислення оксихінолінкарбонових кислот / Т.М. Тарас, В.П. Новіков // Вісник Львів. політех. ін-ту, Вид-во Львів. держ. ун-ту «Вища школа». - 1993. - №270. - С. 28.
97. Новиков В.П. Синтез и рострегулирующая активность о- и п- замещенных производных хиноидных структур, продуктов их восстановительной конденсации / В.П. Новиков, Т.Н. Тарас, В.В. Котович, И.И. Губицкая, Л.Д. Болибрух, В.Т. Колесников, В.П. Маковецкий // Ж. «Физиологически активные вещества». - 1994. - №26. - С. 57-64.
98. А.С. 1363745 (СССР) 2,3-Дигидро-2,3-дибромо-4-(дифенилметилден)-2-хлоро-1(4Н)-нафталинон (цис форма), обладающий фунгицидной активностью (Новиков В.П., Колесников В.Т., Парфёнова Т.Н., Дячина Ж.С., Емлина А.Г., Романенко Е.А., Пироженко В.В.).
99. Колесников В.Т. Жидкофазное окисление аминопроизводных нафтохинонового ряда / В.Т. Колесников, В.П. Новиков, Т.Н. Парфёнова // Тез. док. VI Всесоюз. конф. по окислению органич. соедин. в жидкой фазе. - Львов. - 1986. - Т.1. - С. 104.
100. Novikov V.P. Reactivity of Naphthoquinones in the Reaction with Amines / V.P. Novikov, V.T. Kolesnikov, I.I. Gubitskaya, L.D. Bolibruh, T.N. Taras, V.V. Kotovich // Book of Abstracts 33<sup>rd</sup> IUPAC Congress. Budapest. - 1991. - P.183.
101. Колесников В.Т. Реакции нуклеофильного замещения 6,7-дихлорхинолинхинонов-5,8 / В.Т. Колесников, В.П. Новиков, Т.Н. Тарас, Л.П. Слесарчук, Л.З. Билецкая / Тез. докл. Всесоюз. совещания «Механизмы реакций нуклеофильного замещения и присоединения». - Донецк. - 1991. - С. 15.
102. Колесников В.Т. Взаємодія  $\alpha$ -хлорхінонів з ацетил ацетоном / В.Т. Колесников, В.П. Новіков, В.П. Маковецкий, Т.М. Тарас, І.І. Губицька // Тези доп. на XVI респ. конф. по орг. хімії, Тернопіль. - 1992. - С. 169.

103. Болибрух Л.Д. Про синтез нафталінонів / Л.Д. Болибрух, В.Б. Котович, Є.В. Міненко // Вісн. Львів.політехн. ін-ту. - Львів. - 1989. - №231. - С. 47-48.
104. Novikov V.P. Reactivity of Naphthoquinones in the Reaction with Amines/ V.P. Novikov, V.T. Kolesnikov, I.I. Gubitskaya, L.D. Bolibruh, T.N. Taras, V.V. Kotovich // Book of Abstracts 33<sup>rd</sup> IUPAC Congress. Budapest. - 1991. - P.183.
105. Болибрух Л.Д. Взаимодействие п-хинониминов с о-дикарбонильными соединениями / Л.Д. Болибрух, Д.Г. Щегловатых, В.П. Новиков, В.П. Маковецкий, В.Т. Колесников // Тез. докл. на Всесоюз. конф. по химии хинонов и хиноидных соединений. - Красноярск. - 1991. - С. 150.
106. Новиков В.П. Биологически активные вещества на основе о-, п-хинонов и их восстановленных форм / В.П. Новиков, В.П. Маковецкий, В.Т. Колесников, И.И. Губицкая, Л.Д. Болибрух, В.Б. Котович, Т.Н. Тарас // Тез. докл. на Всесоюз. конф. по химии хинонов и хиноидных соединений. - Красноярск. - 1991. - С. 151.
107. Новиков В.П. Реакционная способность, пространственное и электронное строение некоторых хиноидных структур / В.П. Новиков, В.П. Маковецкий, В.Т. Колесников, Л.Д. Болибрух, И.И. Губицкая, В.Б. Котович, Т.Н. Тарас, Р.Й. Влязло // Тез. докл. на Всесоюз. конф. по химии хинонов и хиноидных соединений. - Красноярск. - 1991. - С. 152.
108. Болибрух Л.Д. Нуклеофильная атака хинониминов СН-кислотами / Л.Д. Болибрух, В.П. Новиков, В.Т. Колесников, В.П. Маковецкий, Б.В. Здырко // Тез. докл. Всесоюз. совещ. «Механизмы реакций нуклеофильного замещения и присоединения». - Донецк. - 1991. С. 86.
109. Болибрух Л.Д. Бромирование 4-гидроксихинальдина / Л.Д. Болибрух, В.Б. Котович, Б.В. Здырко // Вестник Львов. политех. ин-та. - 1991. - №250. - С. 35.
110. Новіков В.П. Алкілування заміщених 4-гідроксихінолінів / В.П. Новіков, Л.Д. Болибрух, С. О. Ігнацевич, Б. П. Маковецький, В.Т. Колесников // Тез. доп. на XVI Укр. конф. з орг. хім., Тернопіль. - 1992. - С. 171.
111. Новіков В.П. Інструкція до лабораторних робіт з біохімії «Амінокислоти. Білки. Вітаміни» / В.П. Новіков, І.І. Губицька, Л.Д. Болибрух // ЛПІ: Львів. - 1991. - 32 с.

112. Болібрux Л.Д. Взаємодія хінонімінів з СН-кислотами / Л.Д. Болібрux, Д.М. Щегловатих, А.В. Любчак // Вісник Львів. політехн. ін-ту. - Львів. - 1992. - №260. - С. 38-39.
113. Авдеенко А.П. Масс-спектры N- -арилсульфидил-1,4-бензохинониминов / А.П. Авдеенко, В.П. Новиков, Л.Д. Болібрux // Деп. в УкрНИИНТИ 12.10.92. - №1560-Ук92. - 5 с.
114. Новиков В.П. Взаимодействие 5-метокси-1,4-нафтохинона с ацетилацетоном / В.П. Новиков, И.И. Губицкая, Л.Д. Болібрux, И.Д. Гавриленко, В.Т. Колесников, В.П. Маковецкий, Н.С. Пивоварова, В.В. Пироженко // ЖОрХ. - 1993. - Т. 29, - № 29. - С. 414-416.
115. Болібрux Л.Д. Про взаємодію хінонімінів з СН-кислотами / Л.Д. Болібрux, С.О. Ігнацевич // Вісник Львів. політехн. ін-ту. - 1994. - №276. - С. 48-49.
116. Новиков В.П. Синтез и рострегулирующая активность производных 1,2-нафтохинона и 1,4-нафтохинона / В.П. Новиков, В.П. Маковецкий, С.П. Пономаренко, В.Т. Колесников, В.К. Борейко, Л.Д. Болібрux, Т.Н. Тарас., В.Б. Котович, Г.С. Боровикова // Физиол. акт. вещества. - 1995. - № 26. - С. 54-59.
117. Новиков В.П. О реакции 5-метокси-1,4-нафтохинона с циануксусним эфиром / В.П. Новиков, И.И. Губицкая, Л.Д. Болібрux, М.Д. Гавриленко, Н.С. Пивоварова, В.П. Маковецкий // Докл. АН Украины. - 1995. - № 5. - С. 98-99.
118. Новиков В.П. Взаимодействие N-фенил-1,4-бензохинонимина с димедоном / В.П. Новиков, Л.Д. Болібрux, В.П. Маковецкий, В.Т. Колесников, Н.С. Пивоварова, В.В. Пироженко // Докл. АН Украины. - 1995. - № 6. - С. 99-100.
119. Болібрux Л.Д. Реакційна здатність хіноїдних сполук хінолінів і хроманонів / Л.Д. Болібрux, В.Б. Котович // Тези доп. на наук. конф. до 150-річчя «Львів. політехн.». - Львів. - 1994. - С. 78.
120. Новиков В.П. О реакции 5-метокси-1,4-нафтохинона с циануксусним эфиром / В.П. Новиков, И.И. Губицкая, Л.Д. Болібрux, М.Д. Гавриленко, Н.С. Пивоварова, В.П. Маковецкий // Докл. АН Украины. - 1995. - № 5. - С. 98-99.
121. Ryu, Ch.-K. Synthesis and antifungal evaluation of pyrido[1,2-a]indole-1,4-diones and benzo[f]pyrido[1,2-a]indole-6,11-diones / Ch.-K. Ryu, J. H. Yoon, Ae Li

- Song, H. Ah Im, J. Y. Kim, A. Kim // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2012. – V. 22; № 1. P. 497 – 499.
122. Губицкая И.И. Синтез макроциклического бисдибензилового эфира с хиноидным фрагментом / И.И. Губицкая, В.З. Клеп, В.П. Маковецкий, В.П. Новиков // *ЖОрХ*. - 1996. - Т. 32, - № 6. - С. 949.
123. Котович В.Б. Синтез нафтохінонів за допомогою СН- кислот / В.Б. Котович, І.І. Губицька // *Вісник Львівськ. політехн. ін-ту*. - Львів. - 1990. - № 241. - С. 49.
124. Губицкая И.И. Синтез и свойства гидрохиноновых производных карбонилсодержащих СН-кислот / И.И. Губицкая, И.Д. Гавриленко, В.П. Новиков, В.П. Маковецкий, В.Т. Колесников // *Тез. докл. Всесоюз. конф. по химии хинонов и хиноидных соед.* - Красноярск. - 1991. - С. 143.
125. Makovetsky V.P. New Biologically Active Oxidation Retardants / V.P. Makovetsky, V.B. Kotovich, I.I. Gubitckaya, V.P. Novikov, V.T. Kolesnikov // *Book of Abstracts 33<sup>rd</sup> IUPAC Congress*. Budapest. - 1991. - P.165.
126. Новиков В.П. Биологически активные вещества на основе о-, п-хинонов и их восстановленных форм / В.П. Новиков, В.П. Маковецкий, В.Т. Колесников, И.И. Губицкая, Л.Д. Болибрух, В.Б. Котович, Т.Н. Тарас // *Тез. докл. на Всесоюз. конф. по химии хинонов и хиноидных соединений*. - Красноярск. - 1991. - С. 151.
127. Новиков В.П. Реакционная способность, пространственное и электронное строение некоторых хиноидных структур / В.П. Новиков, В.П. Маковецкий, В.Т. Колесников, Л.Д. Болибрух, И.И. Губицкая, В.Б. Котович, Т.Н. Тарас, Р.Й. Влязло // *Тез. докл. на Всесоюз. конф. по химии хинонов и хиноидных соединений*. - Красноярск. - 1991. - С. 152.
128. Губицкая И.И. Поиск новых эффективных пищевых консервантов / И.И. Губицкая, Н.С. Пивоварова, В.П. Маковецкий, Л.П. Тихонова, В.Б. Котович, В.Т. Колесников, В.П. Новиков // *Тез. докл. на Всесоюз. конф. «Пути эффективного исп. достиж. биотехнол. в агропром. компл.»* - Черновцы. - 1991. - С. 34.
129. Новиков В.П. Образование гетероциклического фрагмента при взаимодействии 5-метоксиафтохинона-1,4 с этиловым эфиром циануксусной кислоты / В.П. Новиков, Н.С. Пивоварова, В.П. Маковецкий, И.И. Губицкая, В.Т.



- Колесников // Тез. докл. Всесоюз. конф. «Химия гетероциклических соединений». - Черноголовка. - 1991. - С. 23.
130. Canete A. Biological activities and correlations tendency of electrochemical properties of some indolizino [1,2-B]quinolone derivatives / A. Canete, F. Armijo, M. A. del Valle, R. A. Tapia, C. Theoduloz, C. D. Pessoa, L. Cantuarias, G. Recabarren // J. Chil. Chem. Soc. - 2012. - V. 57 № 2. - P. 1126 - 1129.
131. Колесников В.Т. Эндоциклические краун-эфиры на основе 1,4-нафтохинона с серосодержащими экзоциклическими фрагментами / В.Т. Колесников, А.П. Картофлицкая, Н.Г. Маринцова, Л.Р. Кульчицкая // ЖОрХ. - 1995. - Т. 1, - № 3. - С. 394-396.
132. Картофлицкая А.П. Экзоциклическая функционализация аминокислотного производного 1,4-нафтохинона азотсодержащим макроциклом. / А.П. Картофлицкая, С.Е. Костюкова, Н.Г. Маринцова // ЖОрХ. - 1997. - Т. 33. - Вып. 1 - С.130-131.
133. Картофлицкая А.П. Синтез некоторых аминокислотных производных 2-хлор-1,4-нафтохинона и их антигипоксическая и противоишемическая активность. / А.П. Картофлицкая, Г.И. Степанюк, В.В. Юшкова, Н.Г. Маринцова, В.П. Новиков // Хим. фарм. журн. - 1997. - Т. 31, - № 6. - С. 17-18.
134. Маринцова Н.Г. Екзоциклічна функціоналізація краун-ефірів на основі 1,4-нафтохінону амідосульфонільними та амінокислотними фрагментами / Н.Г. Маринцова, А.П. Картофліцька, Л.Р. Кульчицька, С.Є. Костюкова, І.В. Ромашко // Тези доп. Укр. конф. з орг. хімії. - Харків. - 1995. - С. 75.
135. Картофліцька А.П. Нові екологічно-безпечні біоциди. / А.П. Картофліцька, В.І. Лубенець, В.П. Новіков, Н.Г.Маринцова, Ж.Д. Парашин // Тези доп. Міжнародної науково-технічної конф. «Розвиток технічної хімії в Україні». - Харків. - 1995. - С. 109.
136. Гладун Н. Синтез похідних краун-ефірів, що містять екзоциклічний хіноновий фрагмент. / Н. Гладун, С. Костюкова, Н. Маринцова, А. Картофліцька, В. Новіков. // Тези доп. шостої наукової конференції «Львівські хімічні читання-97». - Львів. - 1997. - С. 54.

137. Колесников В.Т. Синтез нових тіосульфонатів, що містять 1,4-нафтохіноновий фрагмент / В.Т. Колесников, Н.Г. Марінцова, А.П. Картофліцька // Вісник ДУ«Львівська політехніка» Хімія, технологія речовин та їх застосування. - Львів, 1995. - № 285. - С. 52-54.
138. Кульчицька Л.Р. (Журахівська Л. Р.). Амінокислотні похідні 1,4-бензохінону / Л.Р. Кульчицька (Л.Р. Журахівська), Т.В. Кулик, Т.О. Нікєрясова, А.П. Картофліцька // Вісник ДУ«Львівська політехніка» Хімія, технологія речовин та їх застосування. - Львів, 1995. - № 285. - С. 55-57.
139. Костюкова С.Є. Амінопохідні 1,4-нафтохінону – сполуки з високою біологічною активністю / С.Є. Костюкова, Н.Г. Марінцова, Л.Р. Журахівська, О.В. Федорова, О.З. Комаровська, Л.Д. Болібрух, І.І. Губицька, А.П. Картофліцька // Вісник ДУ «Львівська політехніка» Хімія, технологія речовин та їх застосування. – Львів. - 1999. - № 361. - С. 89-92.
140. Журахівська Л.Р. Синтез нових імідазольних похідних 1,4-нафтохінону / Л.Р. Журахівська, І.І. Губицька, О.М. Федоришин, Л.Д. Болібрух, В.П. Новіков // Вісник ДУ «Львівська політехніка» Хімія, технологія речовин та їх застосування. – Львів. - 2000. - № 414. - С. 146-148.
141. Марінцова Н.Г. Синтез, антимікробна і рістрегулююча активність похідних 1,4-нафтохінону. / Н. Г.Марінцова, В.І. Лубенець, Л.Р. Журахівська, О.В. Федорова, Б.В. Здирко, В.П. Новіков // Збірн. «Фізіологічно активні речовини». – 2001. - № 1(31). - С. 22-27.
142. Абдеррахім Е.І. Синтез нових амінопохідних 1,4-нафтохінону / Е.І. Абдеррахім, Л.Р. Журахівська, Н.Г. Марінцова, М.Ю. Плотніков, Б.В. Здирко // Вісник ДУ «Львівська політехніка» Хімія, технологія речовин та їх застосування. – Львів. - 2001. - № 426. - С. 111-114.
143. Журахівська Л.Р. Модифікація 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону азотовмісними сполуками / Л.Р. Журахівська, Е.І. Абдеррахім, О.В. Федорова, В.В. Новіков, І.І. Губицька, Л.Д. Болібрух, В.П. Новіков // Вісник ДУ «Львівська політехніка» Хімія, технологія речовин та їх застосування. - Львів. - 2001. - № 426. - С. 141-143.

144. Журахівська Л.Р. Нові гетероциклічні похідні хінонів / Л.Р. Журахівська, Е.І. Абдеррахім, Н.Г. Марінцова, І.І. Губицька, Р.Я. Мусянович, В.П. Новіков // Вісник НУ «Львівська політехніка» Хімія, технологія речовин та їх застосування. – Львів. - 2002. - № 447. - С. 110-114.
145. А. Ель Ідріссі Синтез та дослідження гострої токсичності деяких амінокислотних похідних 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону / А. Ель Ідріссі, І.О. Бринь, Н.Г. Марінцова, Л.Р. Журахівська, О.В. Федорова, В.П. Новіков // Вісник НУ «Львівська політехніка» Хімія, технологія речовин та їх застосування. – Львів. - 2002. - № 461. - С. 218-220.
146. Новіков В.П. Синтез нових біологічно активних похідних бенз-2,1,3-тіадіазолу / В.П. Новіков, В.І. Лубенець, О.В. Гой, Б.В. Зdirко, Л.Р. Журахівська, Н.Г. Марінцова, О.В. Федорова, В.В. Новіков // Тези доп. на ХІХ науковій конф. з орг. хімії. – Львів. - 2001. - С. 234.
147. Абдеррахім Е.І. Нові біологічно активні амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону / Е.І. Абдеррахім, Л.Р. Журахівська, О.В. Федорова, В.В. Новіков, Р.Я. Мусянович, Б.В. дирко, І.І. Губицька, Л.Д. Болібрух, Н.Г. Марінцова, В.П. Новіков // Тези доп. на ХІХ науковій конф. з орг. хімії. – Львів. - 2001. - С. 236.
148. Мусянович Р.Я. Синтез и биологическая активность некоторых производных 1,4-нафтохинона / Р.Я. Мусянович, Л.Р. Журахивска, Ель Едрисси Абдеррахим, Е.В. Федорова, В.В. Новиков и др. // Тезисы Международной научно-практической конференции «Новые технологии получения и применения БАВ». - Алушта. - 2002. - С. 44-45.
149. Стасевич М.В. Нові гетероциклічні сполуки на основі 2,3-дисульфенілхлориду 1,4-нафтохінону / М.В. Стасевич, С.І. Троценко, Б.Ю. Нюнькін, М.Ю. Плотніков, Р.Я. Мусянович, Н.Є. Стадницька, В.П. Новіков // Вісник НУ «Львівська політехніка» Хімія, технологія речовин та їх застосування. - 2004. - № 497. - С. 74-75.
150. Stasevych M.V. Sulfurcontaining derivatives of 1,4-naphthoquinone. Part 1. Disulfide synthesis / M.V. Stasevych, R.Ya. Musyanovych, M.Yu. Plotnikov, M.O.

- Platonov, S.I. Sabat, V.P. Novikov. // *Heteroatom Chemistry*. - 2005. - V.16, № 3. - P.205-211.
151. Stasevych M.V. Sulfurcontaining derivatives of 1,4-naphthoquinone. Part 2. Sulfenyl derivatives synthesis / M.V. Stasevych, R.Ya. Musyanovych, M.Yu. Plotnikov, M.O. Platonov, S.I. Sabat, V.P. Novikov. // *Heteroatom Chemistry*. - 2005. - V.16, № 7. - P.587-598.
152. Стасевич М.В. Біологічні дослідження нових сульфенільних похідних 1,4-нафтохінону / М.В. Стасевич, В.Г. Червецова, Р.Я. Мусянович, В.П. Новіков // Вісник НУ «Львівська політехніка» Хімія, технологія речовин та їх застосування. - 2005. - № 536. - С. 97-108.
153. Стасевич М.В. Сульфенільні похідні 1,4-нафтохінону - синтони для створення лікарських засобів / М.В. Стасевич, Р.Я. Мусянович, О.В. Буртовий, В.П. Новіков // IV Семінар при Координаційній раді з проблеми «Наукові основи створення лікарських засобів», 25-30 травня 2003 року: зб. матер. – Гурзуф. – 2003. - С. 44-46.
154. Musyanovych R.Ya. Heterocycles on the base of Sulfenylnapthoquinone-1, 4 derivatives / R.Ya. Musyanovych, M.V. Stasevych, S.I. Trotsenko, O.V. Burtovuj, V.P. Novikov, V.V. Novikov // International Conference «Chemistry of nitrogencontaining heterocycles», September 30 - October 3 2003: abstracts. - Kharkiv. - 2003. - P.249.
155. Стасевич М.В. Препаративний метод одержання нових дисульфідів з тіоціонатних похідних 1,4-нафтохінону / М.В. Стасевич, М.Ю. Плотніков, М.О. Платонов, О.С. Каніщев, С.І. Сабат, Р.Я. Мусянович, В.П. Новіков // Міжнародна конференція студентів та аспірантів, присвячена 75-річчю з дня народження академіка О. В. Богатського «Сучасні напрямки розвитку хімії», 19-23 квітня 2004 року: тези доп. – Одеса. - 2004. - С. 117.
156. Стасевич М.В. Сульфенілхлориди на основі 1,4-нафтохінону / М.В. Стасевич, М.Ю. Плотніков, М.О. Платонов, О.С. Каніщев, С.І. Сабат, Р.Я. Мусянович, В.П. Новіков // XXX Конференція молодих вчених з органічної хімії та хімії елементо-органічних сполук, 20-21 травня 2004 року : тези доп. - Київ. - 2004. - С. 21.

157. Стасевич М.В. Сірковмісні похідні 1,4-нафтохінону в ролі потенційних біоцидних добавок та вловлювачів вільних радикалів / М.В. Стасевич, М.Ю. Плотніков, М.О. Платонов, С.І. Сабат, Р.Я. Мусянович, В.П. Новіков // III Науково-технічна конференція «Поступ у нафтога-зопереробній та нафтохімічній промисловості», 14-16 вересня 2004 року: тез доп. – Львів. - 2004. - С. 295-296.
158. Стасевич М.В. Синтез дисульфідів на основі 1,4-нафтохінону – потенційних біологічно активних сполук / М.В. Стасевич, М.Ю. Плотніков, М.О. Платонов, О.С. Каніщев, С.І. Сабат, Р.Я. Мусянович, В.П. Новіков // XX Українська конференція з органічної хімії, присвячена 75-річчю з дня народження академіка О. В. Богатського, 20-24 вересня 2004 року: тези доп. – Одеса. 2004. - С. 67.
159. Stasevych M.V. Sulfenyl derivatives of aminoacid-containing of naphtoquinones-1,4 / M.V. Stasevych, M.Yu. Plotnikov, M.O. Platonov, R.Ya. Musyanovych, V.P. Novikov // VI Національний з'їзд фармацевтів України «Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України», 28–30 вересня 2005 року: матер. доп. – Харків. - 2005. - С. 116-117.
160. Стасевич М.В. Синтез та дослідження нових сульфенових похідних 1,4-нафтохінону / М.В. Стасевич, М.О. Платонов, М.Ю. Плотніков, С.І. Сабат, Р.Я. Мусянович, В.П. Новіков // Українська конференція «Домбровські хімічні читання - 2005», присвяченої пам'яті професора А. В. Домбровського, 21-23 вересня 2005 року: тези доп. – Чернівці. - 2005. - С. 23.
161. Комаровська-Порохнявець О.З. Взаємодія 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону з аміносульфо кислотами / О.З. Комаровська-Порохнявець, О.Б. Миколів, М.О. Платонов., С.І. Сабат, Н.Г. Марінцова, Р.Я. Мусянович, В.П. Новіков // Вісник НУ «Львівська політехніка» Хімія, технологія речовин та їх застосування. - 2006. - № 553. - С. 128-130.
162. Журахівська Л.Р. Синтез, гостра токсичність, протигіпоксична та протиішемічна активності нових амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону / Л.Р. Журахівська, О.З. Комаровська-Порохнявець, Н.Г. Марінцова, В.П. Новіков, І.І. Губицька, Г.І. Степанюк, Р.О. Шеремета, О.М. Тендітна, Д.Ю. Макончук, В.М. Лисун // Фарм. журн. - 2005. - № 3. - С. 67-73.

163. Citterio A. Synthesis of naphtho [2~b]indolizine d,ll-dione derivatives by iodine oxidation of 2-alkyl-1,4-naphthoquinones in the presence of substituted pyridines / A. Citterio, M. Fochi, A. Marion, A. Mele, R. Sebastiano, M. Delcanale // *Heterocycles*. – 1998. - V.48. № 10. - P. 1993 - 2002.
164. Кадиляк М.С. Дослідження біоцидів для захисту паперу від біопшкоджень / М.С. Кадиляк, О.З. Комаровська-Порохнявець, О.В. Швед, Т.І. Онищенко, В.П. Новіков // *Вісник НУ «Львівська політехніка» Хімія, технологія речовин та їх застосування*. - 2004. - № 497. - С. 71-73.
165. Ель-Ідріссі А. Дослідження антимікробної активності 2-β-аланін-3-хлор-1,4-нафтохінону / А. Ель-Ідріссі, В.Г. Червцова, В.П. Новіков, О.З. Комаровська-Порохнявець, Т.П. Назарук // *Вісник НУ «Львівська політехніка» Хімія, технологія речовин та їх застосування*. - 2002. - № 461. - С. 215-217.
166. Пат. 4924. Україна 7 А61К31/ 195, С 07С229/ 08, С 07С229/18. Калієва сіль N-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-іл)аланіну, що проявляє протигіпоксичну, протиішемічну активність та стимулюючу дію на кровопостачання головного мозку / Журахівська Л.Р., Ель-Ідріссі А., Комаровська-Порохнявець О.З., Новіков В.В., Марінцова Н.Г., Лубенець В.І., Новіков В.П., Степанюк Г.І., Тендітна О.І., Макончук Д.Ю., Лисун В.М. // № 20040503933; Заявл. 25.05.2004. Опубл. 15.02.2005. - Бюл. № 2. - 8 с.
167. Пат. 19337 Україна. МПК А61К31/195, С07С229/ 08, С07С229/ 18. Застосування калієвої солі N-(1,4-діоксо-3-хлор-1,4-дигідронафт-2-іл) аланіну як сполуки, що проявляє протисудомну дію / Миколів О.Б., Журахівська Л.Р., Комаровська –Порохнявець О.З., Марінцова Н.Г., Новіков В.П., Степанюк Г.І., Шеремета Р.О., Пашинська О.С., Степанюк Н. Г. // № и 200606268; Заявл. 05.06.2006. Опубл. 15.12.2006. - Бюл. № 12. - 6 с.
168. Пат. № 67615А. Україна 7D21H25/18. Сірковмісна біоцидна композиція для захисту паперу / Кадиляк М.С., Комаровська-Порохнявець О.З., Онищенко Т.І., Швед О.В., Новіков В.П. // № 20031110091; Заявл. 10.11.2003. Опубл. 15.06.2004. - Бюл. № 6. - 4 с.

169. Слободянюк Н.Є. / До питання про взаємозв'язок між біологічною активністю та структурою сполук тіосульфонатного ряду / Слободянюк Н.Є., Комаровська О.З., Стадницька Н.Є., Лужецька-Швед О.В., Новіков В.П. // XIX Українська конференція з органічної хімії, 10-14 вересня 2001 року: зб. тез – Львів, 2001. - С. 306.
170. Лубенец В.И. Синтез новых биологически активных тиосульфонов - потенциальных лекарственных субстанций / В.И. Лубенец, Д.Б. аранович, Н.Е. Стадницка, О.З. Комаровская-Порохнявец, Ж.Д. Паращин, Г.М. Хомицка, О.В. Гой, М.Б. Чура, В.П. Новиков // Международная научно-практическая конференция «Новые технологии применения биологически активніх веществ», 23-27 мая 2002 года: сб. тезисов – Алушта. - 2002. - С. 32-34.
171. Ель Ідріссі А. Дослідження гострої токсичності та антимікробної дії 2-β-аланіно-3-хлоро-1,4-нафтохінону / А. Ель Ідріссі, В.Г. Червецова, О.З. Комаровська-Порохнявец, В.П. Новіков // I Всеукраїнська науково-практична конференція «Біотехнологія. Освіта. Наука», 21-23 травня 2003 року: зб. тез – Київ. - 2003. - С. 79.
172. Stasevych M.V. Synthesis and antimicrobial evaluation of novel 2-substituted-3-mercapto-1,4-naphthoquinones / M.V. Stasevych, V.G. Chervetsova, M.Yu. Plotnikov, M.O. Platonov, S.I. Sabat, R.Ya. Musyanovych, V.P. Novikov // *Ukrainika Biorganica Acta*. - 2006. - V.4, № 2.- P. 33-39.
173. Плотніков М.Ю. Синтез нових тіозаміщених 1,4-нафтохінонів / М.Ю. Плотніков, М.О. Платонов, Ю.В. Канюка, С.С. Коліда, М.В. Стасевич, Р.Я. Мусянович // Вісник НУ «Львівська політехніка» Хімія, технологія речовин та їх застосування. - 2007. - № 590. - С. 99-106.
174. Defant A. Synthesis and In Vitro Cytotoxicity Evaluation of Novel Naphthindolizinedione Derivatives / A. 5. Defant, G. Guella, I. Mancini // *Archiv der Pharmazie*. – 2007. – V. 340. № 3. – P. 147 – 153.
175. Стасевич М.В. Синтез та антимікробний скринінг нових сірковмісних похідних 2-заміщеного 1,4-нафтохінону / М.В. Стасевич, В.Г. Червецова, М.О. Платонов, М.Ю. Плотніков, Р.Я. Мусянович, В.П. Новіков // XXI Українська

- конференція з органічної хімії, 1-5 жовтня 2007 року: зб. тез – Чернігів. - 2007. - С. 315.
176. Stasevych M. Sulfennaphthoquinones / M. Stasevych, M. Semenjuk, I. Mandzya (Buchkevych), M. Plotnikov, R. Musyanovych, V. Novikov // *Chemistry and Chemical Technology*. - 2007. - V.1, №1. - P.35 - 40.
177. Бучкевич І.Р. Синтез нових азотовмісних похідних 2,3,6-трихлор-1,4-нафтохінону / І.Р. Бучкевич, М.О. Платонов, М.В. Стасевич, В.І. Лубенець, Р.Я. Мусянович // *Вісник НУ «Львівська політехніка» Хімія, технологія речовин та їх застосування*. - 2009. - № 644. - С. 111-114.
178. Stasevych M.V. Sulfurcontaing derivatives of 1,4-naphthoquinone. Part 1. Disulfide synthesis / M.V. Stasevych, R.Ya. Musyanovych, M.Yu. Plotnikov, M.O. Platonov, S.I. Sabat, V.P. Novikov // *Heteroatom Chemisrty*. - 2005. - Vol.16, №3. - P.205-211.
179. Stasevych M.V. Sulfurcontaing derivatives of 1,4-naphthoquinone. Part 2. Sulfenyl derivatives synthesis / M.V. Stasevych, R.Ya. Musyanovych, M.Yu. Plotnikov, M.O. Platonov, S.I. Sabat, V.P. Novikov // *Heteroatom Chemisrty*. - 2005. - V.16, №7. - P.587-598.
180. Stasevych M.V. Synthesis and antimicrobial evaluation of novel 2-substituted-3-mercapto-1,4-naphthoquinones / M.V. Stasevych, V.G. Chervetsova, M.Yu. Plotnikov, M.O. Platonov, S.I. Sabat, R.Ya. Musyanovych, V.P. Novikov // *Ukrainica Biorganica Acta*. – 2006. – V.4, №2. - P.33-39.
181. Платонов М.О. Синтез 2-ОН(Сl)-3-сульфокислот-1,4-нафтохінону та їх солей / М.О. Платонов, М.Ю. Плотніков, М.В. Стасевич, Н.Я. Монька, С.С. Коліда, Р.Я. Мусянович, В.П. Новіков // *Вісник Національного університете «Львівська політехніка»*, Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2007. - №590. – С. 114-117.
182. Stasevych M. Sulfennaphthoquinones / M. Stasevych, M. Semenjuk, I. Mandzya (Buchkevych), M. Plotnikov, R. Musyanovych, V. Novikov // *Chemistry and Chemical Technology*. - 2007. - V.1, №1.- P. 35 – 40.
183. Cheng Yu. Synthesis, cytotoxic activities and structure–activity relationships of topoisomerase I inhibitors: Indolizinoquinoline-5,12-dione derivatives / Yu Cheng, L.-



- K. An, N. Wu, X.-D. Wang, X.-Zh. Bu, Zh.-Sh. Huang, L.-Q. Gu // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2008. – V. 16. - № 8. – P. 4617 – 4625.
184. Бучкевич І.Р. S- и N,S-содержащие гетероциклы на основе сульфенилхлоридов замещенного 1,4-нафтохинона / И.Р. Бучкевич, М.В. Стасевич, Р.Я. Мусянович, В.И. Лубенец, В.П. Новиков // *Химия гетероциклических соединений*. - 2010. - №4. - С. 632-634.
185. Бучкевич І.Р. Амінокислотні похідні 6,7-N-заміщеного 1,4-нафтохінону та дослідження їх впливу на морфологію зородків в'юна впродовж ембріогенезу / І.Р. Бучкевич, О.С. Яремкевич, М.В. Стасевич, Р.Я. Мусянович, В.П. Новіков // *Ukrainica Bioorganica Acta*. - 2010. - Т 8, № 1. - С. 34-41.
186. Стасевич М.В. Нові сірковмісні похідні на основі 2-заміщеного 1,4-нафтохінону / М.В. Стасевич, М.І. Семенюк, І.Р. Мандзя (Бучкевич), Р.Я. Мусянович, В.П. Новіков // *XXI Українська конференція з органічної хімії, 1-5 жовтня 2007 року: зб. тез – Чернігів*. - 2007. - С. 62.
187. Мандзя (Бучкевич) І.Р. Синтез нових похідних S,N-гетероциклів заміщеного 1,4-нафтохінону / І.Р. Мандзя (Бучкевич), М.В. Стасевич, М.І. Семенюк // *X Конференція молодих учених та студентів-хіміків південного регіону України, 11-13 вересня 2007 року: тези доп.* - Одеса, 2007. - С. 33.
188. Мандзя І.Р. Синтез нових S, N-вмісних гетероциклів на основі похідних 1,4-нафтохінону / І.Р. Мандзя, М.В. Стасевич, Р.Я. Мусянович, В.П. Новіков // *XXXIV Конференція молодих вчених з органічної хімії та хімії елементоорганічних сполук, Національна Академія наук України, Інститут органічної хімії, 20-21 травня 2008 року: тези доп.* – Київ. – 2008. - С. 91.
189. Стасевич М.В. Дослідження залежності «прогнозована дія – структура - біологічна активність» сірковмісних похідних 1,4-нафтохінону / М.В. Стасевич, В.Г. Червецова, М.І. Семенюк., І.Р. Мандзя (Бучкевич), М.О. Платонов, Р.Я. Мусянович, В.П. Новіков // *Національна науково-технічна конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів», 15-18 жовтня 2008 року: тези доп.* – Львів. - 2008. - С 115.

190. Бучкевич І.Р. Синтез та дослідження антимікробної активності 6(7)-N-амінокислотних похідних заміщеного 1,4-нафтохінону / І.Р. Бучкевич, В.Г. Червцова, М.В. Стасевич, Р.Я. Мусянович, В.П. Новіков // 3-я Науково-практична конференція «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів», 1-2 жовтня 2009 року: матер. - Тернопіль, 2009. - С. 6-7.
191. Buchkevych I.R. Synthesis of new N,S-heterocyclic systems on the base of 2-N-morfolin-3,6-trichlor-7-N-acetamid-1,4-naphthoquinone / I.R. Buchkevych, M.V. Stasevych, R.Ya. Musyanovych, V.P. Novikov // Scientific Conference, Organic Chemistry, 22-23 April 2009: abstracts. - Kaunas, Lithuania. - 2009. - P.8.
192. Buchkevych I.R. New aminotiazole systems on the base of 7-nitro-2-3,6-trichloro-1,4-naphthoquinone / I.R. Buchkevych, M.V. Stasevych, R.Ya. Musyanovych, V.P. Novikov // V International Conference «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles - 2009», 5-9 October 2009: abstracts. – Kharkov. - 2009. - P.63.
193. Buchkevych I.R. Synthesis of 7-N-thiazolidones of 2-substituted-3,6-trichlor-1,4-naphthoquinones / I.R. Buchkevych, M.V. Stasevych, R.Ya. Musyanovych, V.P. Novikov // Scientific Conference, Organic Chemistry, 26-27 April 2010: abstracts. - Kaunas, Lithuania. - 2010. - P.11-12.
194. Бучкевич І. Р. Синтез нових заміщених 1,4-нафтохінонів з гетероциклічною складовою / І.Р. Бучкевич, О.М. Фігурка, М.В. Стасевич, Р.Я. Мусянович, В.П. Новіков // XXII Українська конференція з органічної хімії, 20-25 вересня 2010 року: тези доп. – Ужгород. - 2010. - С. 31.
195. Половкович С. Синтез нових амінопохідних на основі 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину / С. Половкович, М. Стець, О. Кузик, Н. Михняк, О. Миколів, Н. Марінцова, Л. Журахівська, І. Губицька, Л. Болібрух // Вісник НУ «Львівська політехніка» Хімія, технологія речовин та їх застосування. - Львів. - 2007. - № 590. - С. 117-122.
196. Половкович С. Спрямована модифікація 2,4,6-трихлор-1,3,5-три-азину аміно- та хіноїдними замісниками / С. Половкович, Х. Болібрух, О. Пугачова, М. Курка, О. Миколів, Н. Марінцова, Л. Журахівська, І. Губицька // Вісник НУ «Львівська

політехніка» Хімія, технологія речовин та їх застосування. – Львів. - 2008. - № 609. - С. 167-173.

197. Половкович С.В. Синтез нових аміновмісних похідних на основі хлористого ціануру / С.В. Половкович, Н.Г. Марінцова, Л.Р. Журахівська, О.Б. Миколів, І.І. Губицька, Л.Д. Болібрух, В.П. Новіков // Медична хімія. – Тернопіль. - 2008. - № 2(10). - С. 59-62.
198. Половкович С.В. Одержання нових амінопохідних на основі 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину / С.В. Половкович, М.С. Курка, Н.Г. Марінцова, О.Б. Миколів, Л.Р. Журахівська, І.І. Губицька, Л.Д. Болібрух, В.П. Новіков // Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету імені В. Гнатюка серія Хімія. – Тернопіль - 2008. - № 14. - С. 23-28.
199. Половкович С. Одержання нових гетероциклічних похідних на основі 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину та дослідження їх протимікробної активності / С. Половкович, А. Кархут, М. Курка, О. Миколів, Н. Марінцова, Л. Журахівська, І. Губицька, Л. Болібрух // Вісник НУ «Львівська політехніка» Хімія, технологія речовин та їх застосування. – Львів. - 2009. - № 644. - С. 106-111.
200. Polovkovych S.V. Synthesis of new 5-acetyl(arylmethylidene)-4-thiazolidones / S.V. Polovkovych, A.I. Karkhut, N.G. Marintsova, V.P. Novikov // Heteroatom Chemistry. - 2010. - Vol.21(6). - P.392-396.
201. Половкович С.В. 2-Гідразон-4,6-дихлор-1,3,5-триазин – зручний синтон для одержання нових біологічно активних сполук / С.В. Половкович, А.І. Кархут, О.З. Комаровська-Порохнявець, М.С. Курка, Н.Г. Марінцова, В.П. Новіков // Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету імені В. Гнатюка серія Хімія. – Тернопіль. - 2010. - № 17. - С. 21-26.
202. Polovkovych S. Synthesis of new amino acid derivatives on the basis of 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine / S. Polovkovych, N. Marintsova, L. Zhurakhivska, O. Mykoliv, I. Gubitska, L. Bolibruch, V. Novikov // IV International Conference «Chemistry of nitrogen containing heterocycles»: Тези допов.: - Kharkov. - 2006. - С. 198.
203. Половкович С.В. Синтез нових амінопохідних на основі 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину / С.В. Половкович, Н.Г. Марінцова, Л.Р. Журахівська, О.Б. Миколів,

- Л.Д. Болібрух, В.П. Новіков // «Домбровські хімічні читання»: Тези допов.: - Тернопіль. - 2007. - С. 114.
204. Половкович С.В. Спрямована модифікація 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину аміно- та хіноїдними замісниками / С.В. Половкович, Н.Г. Марінцова, Л.Р. Журахівська, О.Б. Миколів, І.І. Губицька, Л.Д. Болібрух, В.П. Новіков // XXI Укр. конф. з орг. хімії: Тези допов.: - Чернігів. - 2007. - С. 277.
205. Половкович С. Синтез похідних мономалеїмідтіосемікарбазиду на основі 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину та 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону / С. Половкович, М. Курка, Х. Болібрух, А. Кархут, О. Миколів, Н. Марінцова, Л. Журахівська, І. Губицька, В. Новіков // Національна науково-технічна конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів»: Тези допов. – Львів. - 2008. - С. 171.
206. Половкович С.В. Модифікація 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону нуклео-фільними реагентами / С.В. Половкович, М.С. Курка, О.П. Боднарчук, Р.Б. Винницька, О.Б. Миколів, А.І. Кархут, Л.Р. Журахівська, Н.Г. Марінцова, В.П. Новіков // Українська науково-практична конференція, присвячена пам'яті доктора хімічних наук, професора Павла Олексійовича Петюніна (до 95-річчя з дня народження) «Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій»: Тези допов.: - Харків. - 2009. - С. 72.
207. Polovkovych S. Synthesis of polycyclic condensed thiopiranthiazol with quinonic and norbornene fragments / S. Polovkovych, D. Atamanyuk, N. Marintsova, R. Lesyk, V. Novikov // Organic Chemistry. Proceedings of Scientific Conference.: Тези допов.: - Kaunas. - 2009. - P.7.
208. Polovkovych S. Synthesis of new heterocyclic derivatives of 1,3,5-triazine / S. Polovkovych, A. Karhut, M. Kurka, O. Mykoliv, N. Marintsova, L. Zhurakhivska, I. Gubitska, L. Bolibruch, V. Novikov // V International Conference «Chemistry of nitrogen containing heterocycles»: Тези допов.: - Kharkov. - 2009. - P. 115.
209. Хом`як С.В. Взаємодія 4-ацил-2,6-ди-*трет.*-бутилфенолів з тіонілхлоридом / С.В. Хом`як, А.В. Запісоцький, В.Г. Червецова, В.З. Клеп // Вісник ДУ

«Львівська політехніка» Хімія, технологія речовин та їх застосування. - 2000. - № 395. - С. 58-60.

210. Хом'як С.В. Резонансно-стабілізовані феноксили II. Дослідження окислення 1,3-дифеніл-5-(4-гідрокси-3,5-ди-*трет.*-бутил-феніл)-піразоліну-2 / С.В. Хом'як, З.В. Губрій, С.І. Троценко, Ю.А. Копельців, В.З. Клеп, В.П. Новіков // Вісник ДУ «Львівська політехніка». Хімія, технологія речовин та їх застосування. - 2000. - № 414. - С. 141-143.
211. Заярнюк Н.Л. Створення водорозчинних препаратів нового покоління з використанням поверхнево-активних функціональних олігомерів / Н.Л. Заярнюк, А.М. Кричковська, Р.О. Петріна, С.В. Хом'як, Н.Є. Мітіна, О.С. Заїченко, В.С. Комар, В.П. Новіков // Вісник Фармації. -2006. - №4(48). - С. 72-75.
212. Хом'як С.В. Одержання солюбілізованих препаратів на основі дитіололіденів / С.В. Хом'як, Н.Л. Заярнюк, В.Г. Червецова, О.С. Заїченко, В.П. Новіков // Науково-практичний журнал Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського «Фармацевтичний часопис». - 2007. - № 1(1). - С. 41-43.
213. Хом'як С.В. Біологічна активність водних розчинів 1,3-дифеніл-5-(4-гідрокси-3,5-ди-*трет.*-бутилфеніл)-піразоліну-2 / С.В. Хом'як, Н.Л. Заярнюк, О.С. Яремкевич, В.Г. Червецова, З.В. Губрій // Вісник НУ «Львівська політехніка» Хімія, технологія речовин та їх застосування. - 2008. - № 609. - С. 120-123.
214. Хом'як С. Синтез 1,3-дитіолів з фрагментом екранованого фенолу / С. Хом'як, З. Губрій, С.Троценко, Н. Марінцова, Ю. Копельців, В. Новіков // Вісник НУ «Львівська політехніка». Хімія, технологія речовин та їх застосування. - 2010. - № 667. - С. 188-192.
215. Бондарчук О.П. Синтез, будова та біологічна активність D-(+)-глюкозиламонієвих солей амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону / О.П. Бондарчук, М.С. Курка, А.М. Кричковська, Н. Марінцова, В.П. Новіков // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. Вип. XXIII. - 2010. - №1. - С. 18-21.

216. Курка М.С. Синтез та властивості хіноїдних сполук. I. Галогенування та реакції хіноїдних сполук з N-нуклеофільними реагентами / М.С. Курка, О.Б. Миколів, О.П. Бондарчук, М.В. Стасевич, Р.Я. Мусянович, Н.Г. Марінцова, В.П. Новіков // Журн. орг. та фарм. хімії. - 2010. - Т.8, вип. 4(32). - С. 40-50.
217. Степанюк Г.І. Вплив калієвої солі 2-гліцино-3-хлор-1,4-нафтохінону та бемітилу на метаболічні процеси в організмі щурів за умов щоденного тренування бігом у третбані / Г.І. Степанюк, Н.В. Руда, О.П. Драчук, О.К. Шевчук, В.П. Новіков, Н.Г. Марінцова, М.С. Курка, О.П. Бондарчук // Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2011. - №2(21). - С. 62-66.
218. Винницька Р.Б. Біоорганічний синтез глікозильованих гідроксихінонів та кварцетину / Р.Б. Винницька, О.П. Бондарчук, М.С. Курка, О.Б. Миколів, Н.В. Толкачова, Н.Г. Марінцова, В.П. Новіков // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. - 2012. - Вип. 3 (111). - С. 22-27.
219. Руда Н.В. Характеристика токсикологічних властивостей нових амінокислотомісних похідних 1,4-нафтохінону / Н.В. Руда, О.П. Драчук, Н.Г. Марінцова, О.П. Бондарчук // Хист. - 2012. - Вип. 14. - С. 276.
220. Zagoriy G. Synthetic approaches in obtaining novel biologically active quinines / G. Zagoriy, O. Bondarchuk, R. Vynnytska, Y. Shakh, K. Bolibrukh, A. Karkhut, O. Kovalchuk, M. Ponomarenko, A. Komar, S. Polovkovych, V. Novikov // Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. - 2013. - № 2. - P.101-119.
221. Zagoriy G. Development of the optimal composition and the technology of new combined injectable drug with prolonged action based on disulfiram and naltrexone / G. Zagoriy, N. Zayarnyuk, B. Sobetov, A. Krychkovska, O. Karpenko, O. Bondarchuk, R. Vynnytska, M. Ponomarenko, A. Komar, V. Novikov // Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. - 2013. - № 2. - P.16-22.
222. Пат. 63942 Україна, МПК С07С 309/00, С07С 61/00, С07С 7/00. Спосіб отримання водорозчинних солей сульфокислот нафтохінону / Платонов М.О., Бучкевич І.Р., Мусянович Р.Я., Стасевич М.В., Бондарчук О.П., Новіков В.П.; заявник і патентовол. НУ «Львівська політехніка». - № у 201103713; заявл. 28.03.2011; опубл. 25.10.2011, Бюл. № 20. - 4 с.

223. Пат. 65700 Україна, МПК С07В 43/00, С07D 519/00, А61К 31/382(2006.01). Спосіб одержання нових гетероциклічних похідних тіопіранотіазолу, що виявляють протиракову активність / Половкович С.В., Марінцова Н.Г., Кархут А.І., Бондарчук О.П., Атаманюк В.В., Лесик Р.Б., Зіменковський Б.С., Новіков В.П.; заявник і патентовол. НУ «Львівська політехніка», Львівський нац. мед. ун-т імені Данила Галицького. - № у 201106768; заявл. 30.05.2011; опубл. 12.12.2011, Бюл. № 23. - 4 с.
224. Пат. 74254 Україна, МПК С07Н 13/00, С07Н 15/00, А61Р 31/00. 9-О-(2-ацетамідо-3,4,6 - три - О- ацетил - 2- дезокси-  $\alpha$ - D-глюкопіранозил)- антрацен-1,4-діон та 9,10-ди-О-(2-ацетамідо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезокси- $\alpha$ -D-глюкопіранозил)-антрацен-1,4-діон, що виявляють протимікробну активність / Бондарчук О.П., Винницька Р.Б., Половкович С.В., Кархут А.І., Марінцова Н.Г., Новіков В.П.; заявник і патентовол. НУ «Львівська політехніка». - № у 201203333; заявл. 20.03.2012; опубл. 25.10.2012, Бюл. № 20. - 4 с.
225. Бондарчук О. Синтез нових глікозидних похідних на основі 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону / О. Бондарчук, Н. Марінцова, О. Миколів, В. Кур'янов, В. Чирва, В. Новіков // Актуальні проблеми синтезу та створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів: тези доповідей національної науково-технічної конф. з міжнародною участю. - Львів. - 2008. - С. 182.
226. Бондарчук О.П. Синтез D-(+)-глюкозиламінопохідних 1,4-нафтохінону / О.П. Бондарчук // Працюємо, творимо, презентуємо: тези доповідей 78-ої міжвузівської наук. конф. студентів та молодих вчених з міжнародною участю. - Івано-Франківськ. - 2009. - С. 133.
227. Luzhetska M. In search for a “star” glycosyltransferase from *Saccharothrix espanaensis* / M. Luzhetska, T. Strobel, O. P. Bondarchuk, A. Linnenbrink, A. Bechthold, V. Novikov.// 3<sup>rd</sup> International Summer School «Supramolecular Systems in Chemistry and Biology». - Lviv. - 2010. - P.110.
228. Бондарчук О.П. Біоорганічний синтез глікозильованих антрахінонів / О.П. Бондарчук // Сучасні проблеми медицини і фармації в наукових розробках

студентів і молодих вчених: тези доповідей 81-ої наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнародною участю. - Івано-Франківськ. - 2012. - С. 183.

229. Bolibrukh Kh. Synthesis of new thiosulfonate derivatives with quinone and quinoxaline fragments / Kh. Bolibrukh, N. Monka, S. Polovkovych, V. Lubenets, V. Novikov, O. Khoumeri, T. Terme, P. Vanelle, O. Solovyov // *Chemical Technology*. - 2013. - V.63. - P.14-20.
230. Karkhut A.I. Synthesis and conformational analysis of [3-(6-chloropyridazin-3-yl)-3,4-dihydropyridazino[4,5-*b*]quinoxalin-2(1*H*)](phenyl)-methanone / A.I. Karkhut, Kh.B. Bolibrukh, S.V. Polovkovych, O. Khoumeri, O.S. Solovyov, T. Terme, P. Vanelle, V.P. Novikov // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. - 2014. - V.50, Issue 3. - P.415-420.
231. Polovkovych S. Synthetic approaches in obtaining novel biologically active quinones / S. Polovkovych, G. Zagoriy, O. Bondarchuk, R. Vynnytska, Yu. Shakh, Kh. Bolibrukh, A. Karkhut, O. Kovalchuk, M. Ponomarenko, A. Komar, V. Novikov // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. - 2013. -V.4, № 2. - P. 128-144.
232. Dumanska Yu. Synthesis of New Fused Tricyclic Quinoid Systems and Studying of Their Biological Activity *In Silico* / Yu. Dumanska, Yu. Shakh, A. Kudrinetska, Kh. Bolibrukh, A. Karkhut, B. Lytvyn, O. Kovalchuk, O. Marshalok, M. Platonov, S. Polovkovych, V. Novikov // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. - 2013. – V.4, № 4. - P.1471-1479.
233. Кархут А. Синтез нових четвертинних амонієвих солей 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону / А. Кархут, Л. Якимів, В. Огурок, Ю. Лень, Х. Болібрух, О. Ковальчук, М. Курка, Л. Журахівська, В. Новіков // *Вісник НУ «Львівська політехніка» Хімія, технологія речовин та їх застосування*. - 2012. - № 726. - С. 131-133.
234. Шах Ю.І. Синтез нових полігетероциклічних похідних 1,4-хінонів як потенційних протиракових препаратів / Ю.І. Шах, А.В. Кудрінецька, Ю.А. Думанська, Б.Я. Литвин, О.І. Ковальчук, Х.Б. Болібрух, А.І. Кархут, Р.Т. Конечна, С.В. Половкович, В.П. Новіков // *Ученые записки Таврического национального*



университета имени В. И. Вернадского. Научный журнал. Серия: Биология, химия. - 2013. - Том 26, №4. - С. 414-427.

235. Кузнєцова М. Пошук інгібіторів тирозинових протеїназ серед похідних хінонів та хіноксалінів / М. Кузнєцова, Т. Галєнова, О. Савчук, Х. Болібрух, С. Половкович // Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Біологія. - 2014. - Вип. 2(67). - С. 76-79.
236. Karkhut A. Computer modeling and synthesis of quinazoline derivatives of 1,4-naphthoquinone / A. Karkhut, Kh. Bolibrukh, O. Kovalchuk, V. Ogurok, A. Kudrinetska, V. Syngaevsky, S. Polovkovych, V. Novikov // 4<sup>th</sup> International symposium «Methods and Applications of Computational Chemistry», 28 June - 2 July 2011: abstracts – Lviv: Lviv Polytechnic National University. - 2011. - P.115.
237. Bolibrukh Kh. Synthesis and transformation of new heterocyclic hydrazones based on 1,4-naphthoquinone / Kh. Bolibrukh, A. Karkhut, S. Polovkovych, V. Novikov // 14<sup>th</sup> JCF-Fruehjahrssymposium, 18<sup>th</sup>-21<sup>st</sup> March 2012: abstracts – Rostock, Germany. - 2012. - P.66.
238. Болібрух Х. Синтез та перетворення продуктів взаємодії 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону та 5,6-дигідрокси-2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону з 1,4-S,N-бінуклеофілами / Х. Болібрух, А. Кархут, Ю. Лєнь, Р. Винницька, Ю. Шах, А. Кудрінецька, С. Половкович, Н. Марінцова, І. Губицька, В. Новіков // III Всеукраїнська науково-практична конференція «Хімія природних сполук», 30-31 жовтня 2012 року: тези допов. – Тернопіль. - 2012. - С. 151-152.
239. Болібрух Х. Синтез нових тетрагідронафто[2,3-*g*]фталазин-6,11-діонів і тетрагідро-піридазино[4,5-*b*]хіноксалінів / Х. Болібрух, О. Кумері, С. Половкович, Т. Терм, П. Ванель, В. Новіков // XXIII Українська конференція з органічної хімії, 16-20 вересня 2013 року: тези допов. – Чернівці: Чернівецький нац. ун-т ім. Ю. Федьковича, Буковинський держ. мед. ун-т. - 2013. - С. Д-61.
240. Болібрух Х. Синтез та протимікробна активність нових тіосульфатних похідних хінонового та хіноксалінового рядів / Х. Болібрух, О. Кумері, Н. Монька, О. Комаровська-Порохнявець, С. Половкович, В. Лубенець, Т. Терм, П. Ванель, В. Новіков // V Науково-практична конференція з міжнародною участю

«Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів», 27-28 вересня 2013 року: тези допов. – Тернопіль. - 2013. - С. 4-6.

241. Shakh Yu. Reactions of nucleophilic, electrophilic substitution and cyclization in the synthesis of polyheterocyclic derivatives of 1,4-quinones / Yu. Shakh, A. Kudrinetska, Kh. Bolibrukh, A. Karkhut, B. Lytvyn, S. Polovkovych // 3rd International Conference of Young Scientists, CCT-2013, 21-23 November 2013: abstracts – Lviv: Lviv Polytechnic National University. - 2013. - P.46-50.
242. Болібрух Х.Б. Синтез та дослідження будови продуктів взаємодії 2,3-біс(бромометил)хіноксаліну із рядом заміщених гідразинів / Х.Б. Болібрух, А.І. Кархут, Ю.І. Шах, А.В. Кудрінецька, С.В. Половкович // VI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2014», 22–24 квітня 2014 року: тези допов. – Харків: Харківський нац. ун-т імені В. Н. Каразіна. - 2014. - С. 156-157.
243. Hypercube downloads [Electronic Resource]. HyperChem:URL [<http://www.hyper.com/Download/tabid/357/Default.aspx>].
244. Way 2 Drug Predictive services [Electronic Resource]. – Pass online: URL [<http://pharmaexpert.ru/passonline>].
245. ACD/Labs [Electronic Resource]. – URL [ <http://www.acdlabs.com>]
246. Crystal structure of ABT-737 complexed with Bcl-xL: implications for selectivity of antagonists of the Bcl-2 family, Lee et al., Cell Death Differ. – 2007. -Vol. 14. - P.1711-1713.
247. Insight into tubulin regulation from a complex with colchicine and stathmin-like domain, Ravelli et al., Nature. – 2004. -Vol.428. - P. 198-202.
248. Asymmetry in the PPARgamma/RXRalpha crystal structure reveals the molecular basis of heterodimerization among nuclear receptors, Gampe et al., Mol.Cell. – 2000. - Vol. 5. - P.545-555.
249. Stamos J. Structure of the epidermal growth factor receptor kinase domain alone and in complex with a 4-anilinoquinazoline inhibitor / J. Stamos, M.X Sliwkowski, C Eigenbrot // J.Biol.Chem. – 2002. – V.277. – P.46265-46272.

250. Ughetto G. Interactions between morpholinyl anthracyclines and DNA. The crystal structure of a morpholino doxorubicin bound to d(CGTCACG) / G. Ughetto, F.P. Colonna, M.L. Capobianco // *J. Mol. Biol.* - 1993. - V.230. - P.878-889.
251. Schulz-Gasch T. Binding site characteristics in structure-based virtual screening: evaluation of current docking tools / T. Schulz-Gasch, M. Stahl // *J. Mol. Model.* – 2003. – Vol.9. – P.47–57.
252. Schulz-Gasch T. Scoring functions for protein–ligand interactions: a critical perspective / T. Schulz-Gasch, M. Stahl // *Drug Discov. Today Tech.* – 2004. – Vol.1, № 3. – P.231-239.
253. Гинзбург О. Ф. Практикум по органической химии. Синтез и идентификация органических соединений / О. Ф. Гинзбург, А. А. Петров. -М.: Высшая школа, 1989. – 318 с.
254. Корякин Ю. Б. Чистые химические вещества. Изд. 4-е. / Ю. Б. Корякин, И. И. Ангелов. - М.: Химия, 1974. – 336 с.
255. К. Наканиси Инфракрасные спектры и строение органических соединений / Пер. с англ. – М.: Мир, 1965. – 216 с., ил.
256. Sun J. Copper(II)-Catalyzed Carbon–Carbon Triple Bond Cleavage of Internal Alkynes for the Synthesis of Annulated Indolizines / J. Sun, F. Wang, H. Hu, X. Wang, H. Wu, Y. Liu, // *Journal of Organic Chemistry.* – 2014. - V.79. № 9. - P. 3992 – 3998.
257. Defant A. Microwave-Assisted Multicomponent Synthesis of Aza-, Diaza-, Benzo-, and Dibenzofluorenedione Derivatives / A. Defant, Gr. Guella, I. Mancini // *Synthetic Communications.* - 2008. - V. 38. - № 17. - P. 3003 – 3016.
258. Vanallan J. A. Polynuclear Heterocycles. IX. The Formation of Ylidene Enol Betaines and Their Ring Closure to 2,3-Phthaloylpyrrocolines / J. A. Vanallan, G.A. Reynolds, R.E. Adel // *Journal of Organic Chemistry.* - 1963. - V. 28. – P. 3502 - 3509.
259. Pat. 2,877,230 Pyrrocoline dyes / R. S. Long, B. Brook, R. J. Boyle, assignors to American Cyanamide Company, New York, N.Y. a corporation of Maine – application December 18, 1957, Serial No. 684,646. – patented Mar. 10, 1959.

## Додаток А



ЗАТВЕРДЖУЮ  
Проректор з науково-педагогічної роботи  
Національного університету  
«Львівська політехніка»  
доцент Давидчак О.Р.

«19» \_\_\_\_\_ 02 2015 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:**

" Синтез та біологічна активність S- та N- вмісних гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону "

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

Національний університет "Львівська політехніка", м. Львів, вул. С. Бандери 12., здобувач наукового ступеня к.х.н. Лень Ю.Т.

**3. Джерела інформації:**

1. Y. Len, I. Drapak, R. Mysyanovych, G. Zagorij, V. Novikov «Heterocyclization of ethyl 2-amino-4,9-dioxo-4,9-dihydronaphtho[2,3-B]thiophene-3-carboxylate with arylisocyanates» // International Journal of Current Research in Chemistry and Pharmaceutical Sciences. – 2015. -№ 2(5). – P. 47-49.
2. Y. Len, I. Drapak, M.Kurka, G. Zagorij, M. Stasevych, V. Novikov. «Synthesis of New Derivatives of Benzo[f]Pyrido[1,2-f]Indole Carboxylic Acid» // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. -2015. - № 6(3). – P. 1749-1754.
3. Стасевич М.В., Зварич В.І., Лень Ю.Т., Мусянович Р.Я., Новіков В.П. «Пошук нових біологічно активних сполук з практично корисними властивостями серед S,N,O-вмісних хіноїдних похідних» // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія «Біологія, хімія». Т.26(65). 2013. № 4.–С. 391-406.

**4. Впроваджено:** у навчальний процес кафедри у лекційному курсі та лабораторному практикумі «Наукові аспекти технології ветеринарних та біомедпрепаратів»

**5. Термін впровадження:** 2015 р.

**6. Ефективність впровадження:**

Одержані результати в області синтезу нових гетероциклічних похідних хінонів спрямовані на проведення подальших досліджень з метою розширення області використання одержаних сполук.

**7. Зауваження та пропозиції:** немає.

**8. Відповідальний за впровадження:**

В.о. директора ІХХТ

Скорохода В.Й.

Заст. завідувача кафедри  
ТБСФБ

Губицька І.І.

## Додаток А



## Акт впровадження

**1. Назва пропозиції для впровадження:**

«Синтез та біологічна активність S- та N- вмісних гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону»

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

Національний університет «Львівська політехніка», м. Львів, вул. С. Бандери, 12., здобувач наукового ступеня к.х.н. Лень Ю.Т..

**3. Джерела інформації:**

- Y. Len, I. Drapak, R. Mysyanovych, G. Zagorij, V. Novikov «Heterocyclization of ethyl 2-amino-4,9-dioxo-4,9-dihydronaphtho[2,3-B]thiophene-3-carboxylate with arylisocyanates» // International Journal of Current Research in Chemistry and Pharmaceutical Sciences. – 2015. -№ 2(5). – P. 47-49.
- Len Yu. T., Stanko O.V., Zvarych V.I., Stasevych M.V., Mylyanych A.O., Mysyanovych R. Ya. «Development of Synthesis Method of  $\beta$ -Amino Acid of Thiophenonaphthoquinone // Вісник НУ «Львівська політехніка». Хімія, технологія речовин та їх застосування.. – 2013. -№ 761. -С.96-100.
- Ю.Т. Лень, М.С. Курка, Р.Я. Мусянович «Синтез 2,3-фталойлпіроколін-1-карбонової кислоти та її нових похідних» // Вісник НУ «Львівська політехніка». Хімія, технологія речовин та їх застосування.. – 2015. -№ 812. -С.267-273.

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

**5. Термін впровадження:** 2015 р.

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

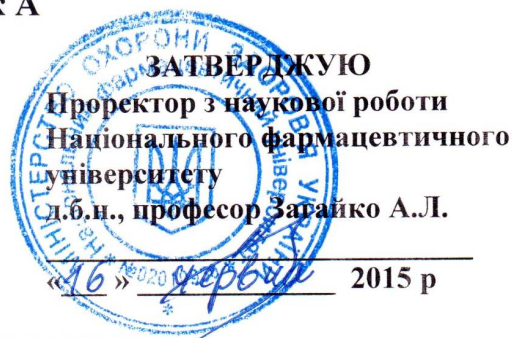
**7. Зауваження, пропозиції:** немає.

**Відповідальний за впровадження:**

*В.о. зав. кафедри фармацевтичної,  
органічної і біоорганічної хімії,  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького,  
доктор фармацевтичних наук, професор*

*Лесик Р.Б.*

## Додаток А



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Синтез та біологічна активність S- та N- вмісних гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону»

(назва пропозиції для впровадження)

2. Національний університет «Львівська політехніка», 79013 м. Львів, вул. С. Бандери, 12.

**Автори:** Лень Ю.Т., Новіков В.П.

(установа-розробник, адреса, П.І.Б. авторів)

## 3. Джерело інформації:

1. Стасевич М.В., Зварич В.І., Лень Ю.Т., Мусянович Р.Я., Новіков В.П. «Пошук нових біологічно активних сполук з практично корисними властивостями серед S,N,O-вмісних хіноїдних похідних» // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія «Біологія, хімія». Т.26(65). 2013. № 4.–С. 391-406.

2. Y. Len, I. Drapak, M.Kurka, G. Zagorij, M. Stasevych, V. Novikov. «Synthesis of New Derivatives of Benzo[f]Pyrido[1,2-f]Indole Carboxylic Acid» // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. -2015. - № 6(3). – P. 1749-1754.

(назва, рік видання, вихідні дані, тощо)

4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у науковій роботі НФаУ

(назва закладу)

5. **Термін впровадження:** 2015 р.

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

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

7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри промислової фармації,  
доктор фармацевтичних наук, професор

Є.В. Гладух

## Додаток А

«Затверджую»

Проректор з наукової роботи

ДВНЗ «Українського державного  
хіміко-технологічного університету»  
д.х.н., професор Харченко О.В.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:**

«Синтез та біологічна активність S- та N- вмісних гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону»

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

Національний університет «Львівська політехніка», м. Львів, вул. С. Бандери 12., здобувач наукового ступеня к.х.н. Лень Ю.Т.

3. **Джерела інформації:**

1. Y. Len, I. Drapak, R. Mysyanovych, G. Zagorij, V. Novikov «One-pot synthesis of novel 2-arylnaphtho[2',3':4,5]thieno[2,3-d][1,3]pyrimidine-4,5,10(3H)-triones» // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2015. - № 7(4). – P. 1470-1472.
2. Y. Len, I. Drapak, R. Mysyanovych, G. Zagorij, V. Novikov «Heterocyclization of ethyl 2-amino-4,9-dioxo-4,9-dihydronaphtho[2,3-B]thiophene-3-carboxylate with arylisocyanates» // International Journal of Current Research in Chemistry and Pharmaceutical Sciences. – 2015. -№ 2(5). – P. 47-49.
3. Стасевич М.В., Зварич В.І., Лень Ю.Т., Мусянович Р.Я., Новіков В.П. «Пошук нових біологічно активних сполук з практично корисними властивостями серед S,N,O-вмісних хіноїдних похідних» // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія «Біологія, хімія». Т.26(65). 2013. № 4.–С. 391-406.
4. **Впроваджено:** у науково-дослідний процес ДВНЗ «Українського державного хіміко-технологічного університету»
5. **Термін впровадження:** 2015р.
6. **Ефективність впровадження:** використання розробки показало, що ефективність, впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелі інформації. Результати наукових досліджень використовуються у науковій роботі та навчальному процесі кафедри.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.

**Відповідальний за впровадження:**

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

Кисельов В.В.

## Додаток А

ЗАТВЕРДЖУЮ  
 Директор Інституту  
 органічної хімії НАН України  
 чл.-кор. НАН України  
 Кальченко В.І.  
 Ідентифікаційний код  
 № 05417325  
 « 14 » \* 2015 року

## Акт впровадження

1. **Назва пропозиції для впровадження:** "Синтез та біологічна активність S- та N-вмісних гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону"
2. **Установа, її адреса, виконавець:** Національний університет "Львівська політехніка", м. Львів, вул. С. Бандери 12., здобувач наукового ступеня к.х.н. Лень Ю.Т.
3. **Джерела інформації:**
  1. Y. Len, I. Drapak, R. Mysyanovych, G. Zagorij, V. Novikov «Heterocyclization of ethyl 2-amino-4,9-dioxo-4,9-dihydronaphtho[2,3-B]thiophene-3-carboxylate with arylisocyanates» // International Journal of Current Research in Chemistry and Pharmaceutical Sciences. – 2015. -№ 2(5). – P. 47-49.
  2. Y. Len, I. Drapak, M.Kurka, G. Zagorij, M. Stasevych, V. Novikov. «Synthesis of New Derivatives of Benzo[f]Pyrido[1,2-f]Indole Carboxylic Acid» // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. -2015. - № 6(3). – P. 1749-1754.
  3. Y. Len, I. Drapak, R. Mysyanovych, G. Zagorij, V. Novikov «One-pot synthesis of novel 2-arylnaphtho[2',3':4,5]thieno[2,3-d][1,3]pyrimidine-4,5,10(3H)-triones» // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2015. - № 7(4). – P. 1470-1472.
  4. Len Yu. T., Stanko O.V., Zvarych V.I., Stasevych M.V., Mylyanych A.O., Musyanovych R. Ya. «Development of Synthesis Method of  $\beta$ -Amino Acid of Thiophenonaphthoquinone // Вісник НУ «Львівська політехніка». Хімія, технологія речовин та їх застосування.. – 2013. -№ 761. -С.96-100.
4. **Впроваджено:** в наукову роботу відділу механізмів органічних реакцій Інституту органічної хімії НАН України
5. **Термін впровадження:** 2015 рік
6. **Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що серед досліджуваних сполук виявлено високоактивні сполуки з фунгіцидними та антимікробними властивостями, які запропоновано для проведення подальших біологічних досліджень. Фрагменти роботи апробовані у науковому процесі відділу, а одержані результати можуть бути використані у методології подальшого цілеспрямованого пошуку нових біологічно активних сполук.		

7. **Зауваження:** Немає.

## Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділу механізмів органічних реакцій  
 Інституту органічної хімії НАН України,  
 д.х.н., професор



Вовк М.В.



### Додаток Б

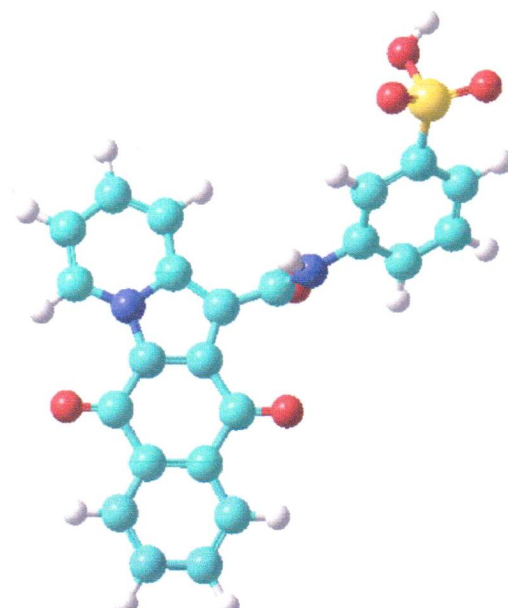
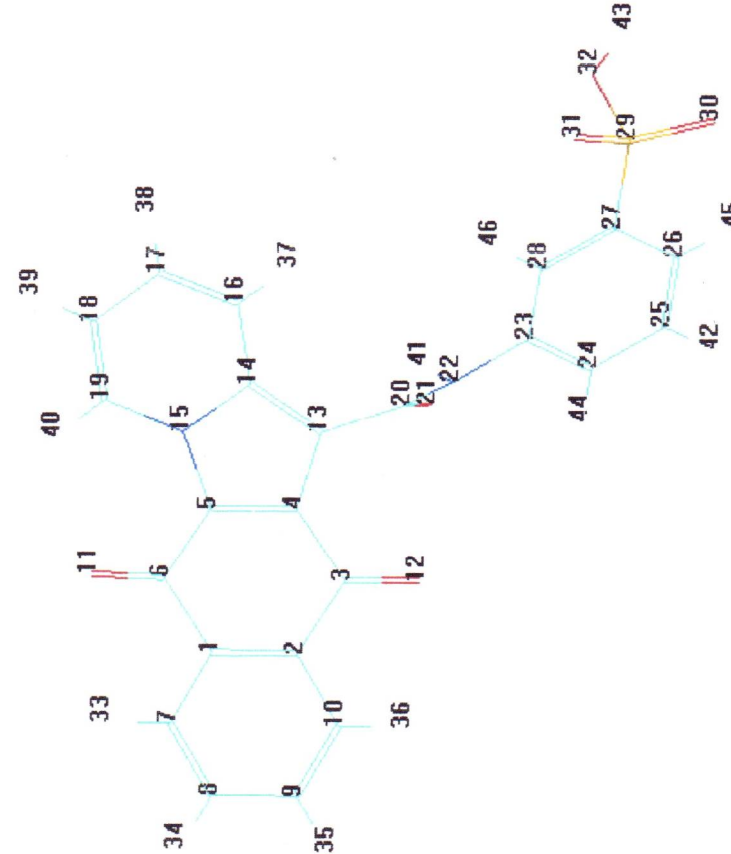
 <p data-bbox="925 1590 1133 2150"><b>4-(6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[1,2-а]-індол-12-карбоксамідо)-3-гідроксинафтаген-1-сульфонова кислота</b></p> <p data-bbox="1181 1792 1220 1881"><b>3.9a</b></p>	<p data-bbox="399 672 590 1500"> <b>Загальна енергія = -120180.9681892 (kcal/mol)</b>  <b>Енергія зв'язків = -5428.3713832 (kcal/mol)</b>  <b>Енергія іольованих атомів = -114752.5968060 (kcal/mol)</b>  <b>Електронна енергія = -965736.1308169 (kcal/mol)</b>  <b>Міжядерна взаємодія = 845555.1626277 (kcal/mol)</b> </p> 	<p data-bbox="359 224 399 582"><b>Заряди на атомах в eV</b></p> <table border="1" data-bbox="399 156 1356 593"> <tbody> <tr><td>1</td><td>-0.112362</td><td>30</td><td>-0.872552</td></tr> <tr><td>2</td><td>-0.112405</td><td>31</td><td>-0.843993</td></tr> <tr><td>3</td><td>0.389272</td><td>32</td><td>-0.644411</td></tr> <tr><td>4</td><td>-0.075490</td><td>33</td><td>0.125761</td></tr> <tr><td>5</td><td>-0.405444</td><td>34</td><td>0.109594</td></tr> <tr><td>6</td><td>0.427490</td><td>35</td><td>0.109629</td></tr> <tr><td>7</td><td>-0.058675</td><td>36</td><td>0.126963</td></tr> <tr><td>8</td><td>-0.090795</td><td>37</td><td>0.125017</td></tr> <tr><td>9</td><td>-0.087070</td><td>38</td><td>0.119977</td></tr> <tr><td>10</td><td>-0.059697</td><td>39</td><td>0.120911</td></tr> <tr><td>11</td><td>-0.344085</td><td>40</td><td>0.171747</td></tr> <tr><td>12</td><td>-0.298431</td><td>41</td><td>0.075154</td></tr> <tr><td>13</td><td>-0.164982</td><td>42</td><td>0.113260</td></tr> <tr><td>14</td><td>-0.207236</td><td>43</td><td>0.255838</td></tr> <tr><td>15</td><td>0.610439</td><td>44</td><td>0.133155</td></tr> <tr><td>16</td><td>-0.034861</td><td>45</td><td>0.120010</td></tr> <tr><td>17</td><td>-0.116459</td><td>46</td><td>0.123293</td></tr> <tr><td>18</td><td>-0.071235</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>19</td><td>-0.253184</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>20</td><td>0.333176</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>21</td><td>-0.344234</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>22</td><td>0.051862</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>23</td><td>0.093235</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>24</td><td>-0.024223</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>25</td><td>-0.117068</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>26</td><td>-0.010635</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>27</td><td>-0.561927</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>28</td><td>-0.032401</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>29</td><td>2.394542</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>	1	-0.112362	30	-0.872552	2	-0.112405	31	-0.843993	3	0.389272	32	-0.644411	4	-0.075490	33	0.125761	5	-0.405444	34	0.109594	6	0.427490	35	0.109629	7	-0.058675	36	0.126963	8	-0.090795	37	0.125017	9	-0.087070	38	0.119977	10	-0.059697	39	0.120911	11	-0.344085	40	0.171747	12	-0.298431	41	0.075154	13	-0.164982	42	0.113260	14	-0.207236	43	0.255838	15	0.610439	44	0.133155	16	-0.034861	45	0.120010	17	-0.116459	46	0.123293	18	-0.071235			19	-0.253184			20	0.333176			21	-0.344234			22	0.051862			23	0.093235			24	-0.024223			25	-0.117068			26	-0.010635			27	-0.561927			28	-0.032401			29	2.394542		
1	-0.112362	30	-0.872552																																																																																																																			
2	-0.112405	31	-0.843993																																																																																																																			
3	0.389272	32	-0.644411																																																																																																																			
4	-0.075490	33	0.125761																																																																																																																			
5	-0.405444	34	0.109594																																																																																																																			
6	0.427490	35	0.109629																																																																																																																			
7	-0.058675	36	0.126963																																																																																																																			
8	-0.090795	37	0.125017																																																																																																																			
9	-0.087070	38	0.119977																																																																																																																			
10	-0.059697	39	0.120911																																																																																																																			
11	-0.344085	40	0.171747																																																																																																																			
12	-0.298431	41	0.075154																																																																																																																			
13	-0.164982	42	0.113260																																																																																																																			
14	-0.207236	43	0.255838																																																																																																																			
15	0.610439	44	0.133155																																																																																																																			
16	-0.034861	45	0.120010																																																																																																																			
17	-0.116459	46	0.123293																																																																																																																			
18	-0.071235																																																																																																																					
19	-0.253184																																																																																																																					
20	0.333176																																																																																																																					
21	-0.344234																																																																																																																					
22	0.051862																																																																																																																					
23	0.093235																																																																																																																					
24	-0.024223																																																																																																																					
25	-0.117068																																																																																																																					
26	-0.010635																																																																																																																					
27	-0.561927																																																																																																																					
28	-0.032401																																																																																																																					
29	2.394542																																																																																																																					

Рис. 1. Квантово-хімічний розрахунок сполуки 3.9a за допомогою NucleChem7.

Додаток Б

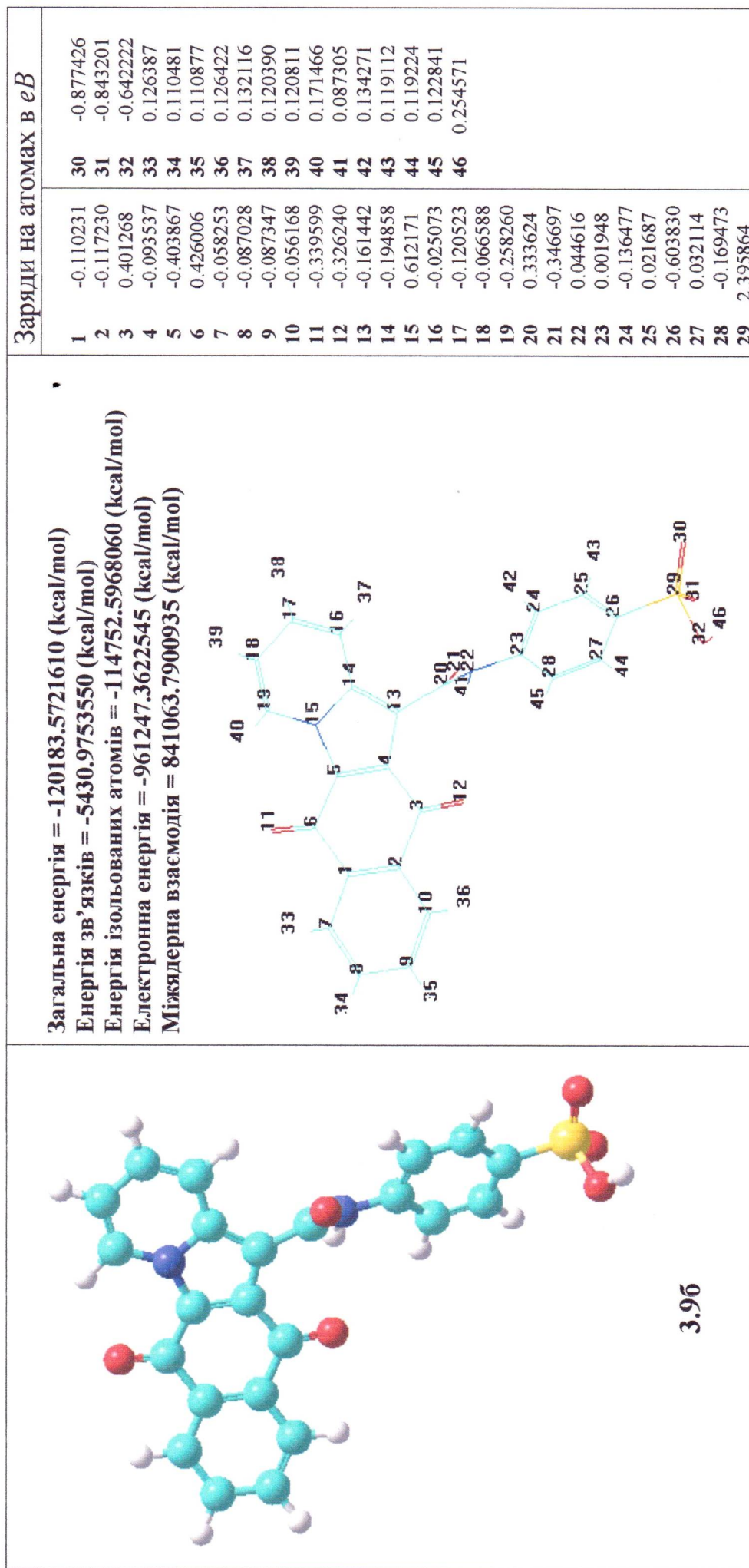


Рис. 2. Квантово-хімічний розрахунок сполуки 3.9б за допомогою HyperChem7.

### Додаток Б

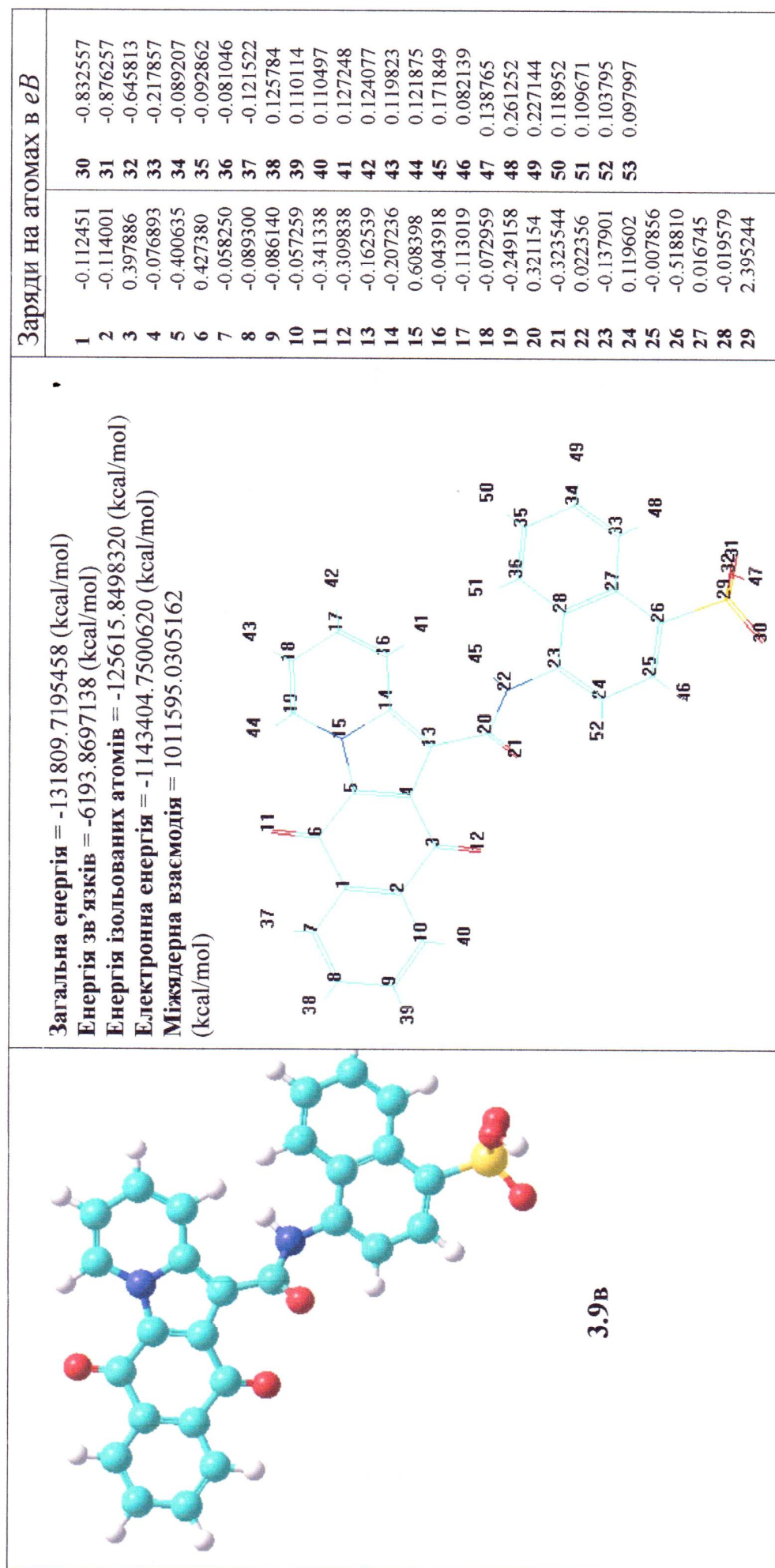


Рис. 3. Квантово-хімічний розрахунок сполуки 3.9в за допомогою NucleChem7.

## Додаток Б

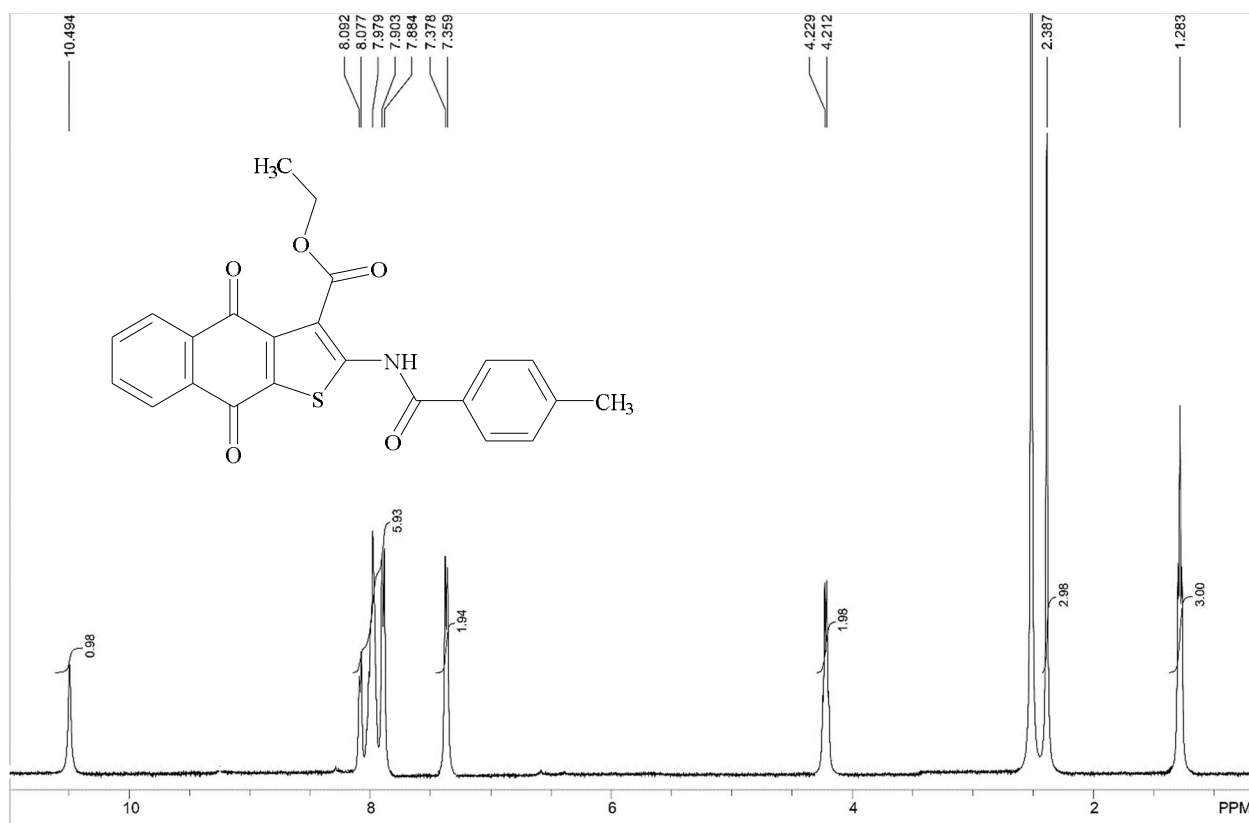
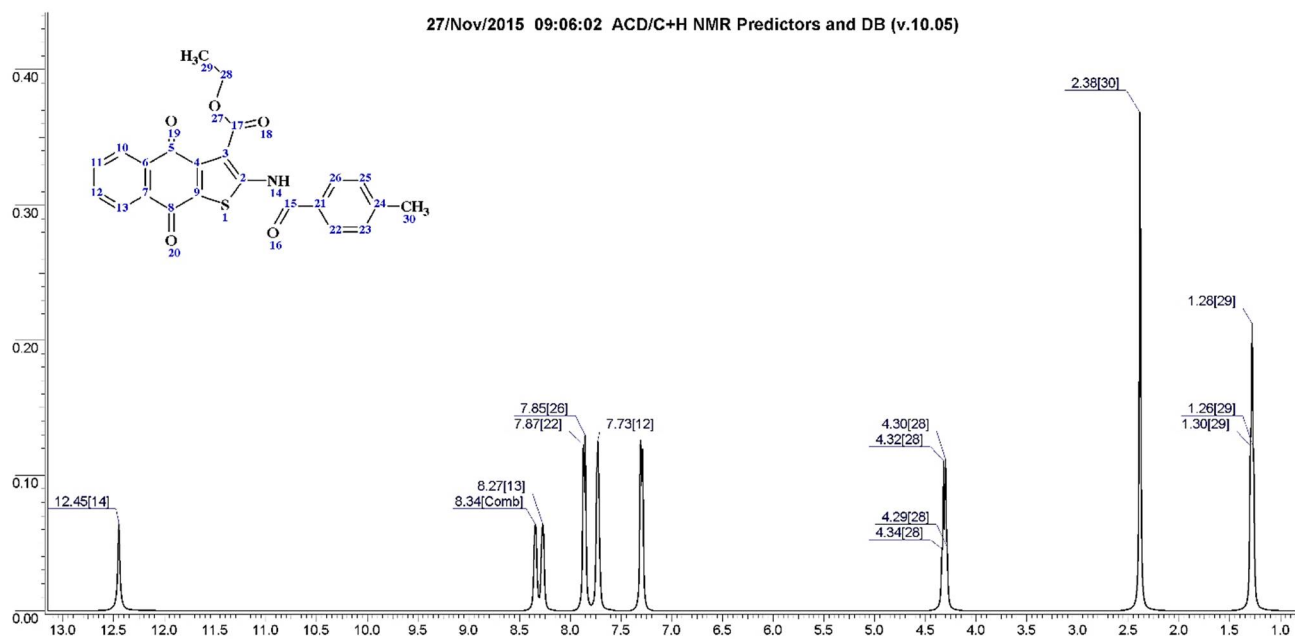
Заряди на атомах в eV	
1	-0.117302
2	-0.111114
3	0.386604
4	-0.054665
5	-0.406848
6	0.428668
7	-0.056646
8	-0.092804
9	-0.084551
10	-0.058164
11	-0.340593
12	-0.281176
13	-0.166236
14	-0.204412
15	0.606182
16	-0.065743
17	-0.104239
18	-0.078231
19	-0.242220
20	0.333505
21	-0.323725
22	0.014812
23	0.007363
24	-0.140183
25	0.036261
26	-0.583421
27	0.074730
28	-0.079228
29	2.391436
30	-0.876102
31	-0.838952
32	-0.644912
33	-0.101333
34	-0.079813
35	-0.095061
36	-0.109290
37	0.124216
38	0.109605
39	0.109830
40	0.126760
41	0.124046
42	0.118884
43	0.122836
44	0.171879
45	0.081551
46	0.126022
47	0.257338
48	0.217338
49	0.132978
50	0.108658
51	0.104483
52	0.097176
53	0.141142

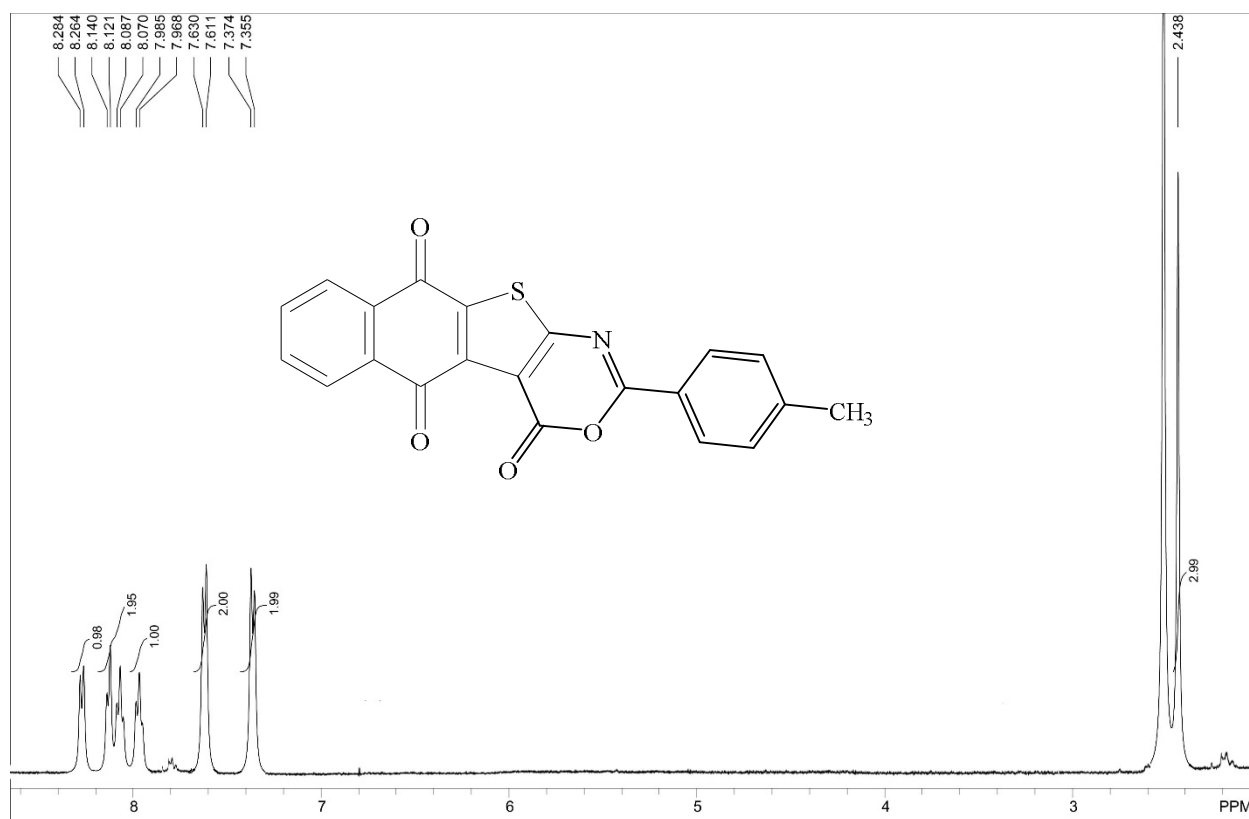
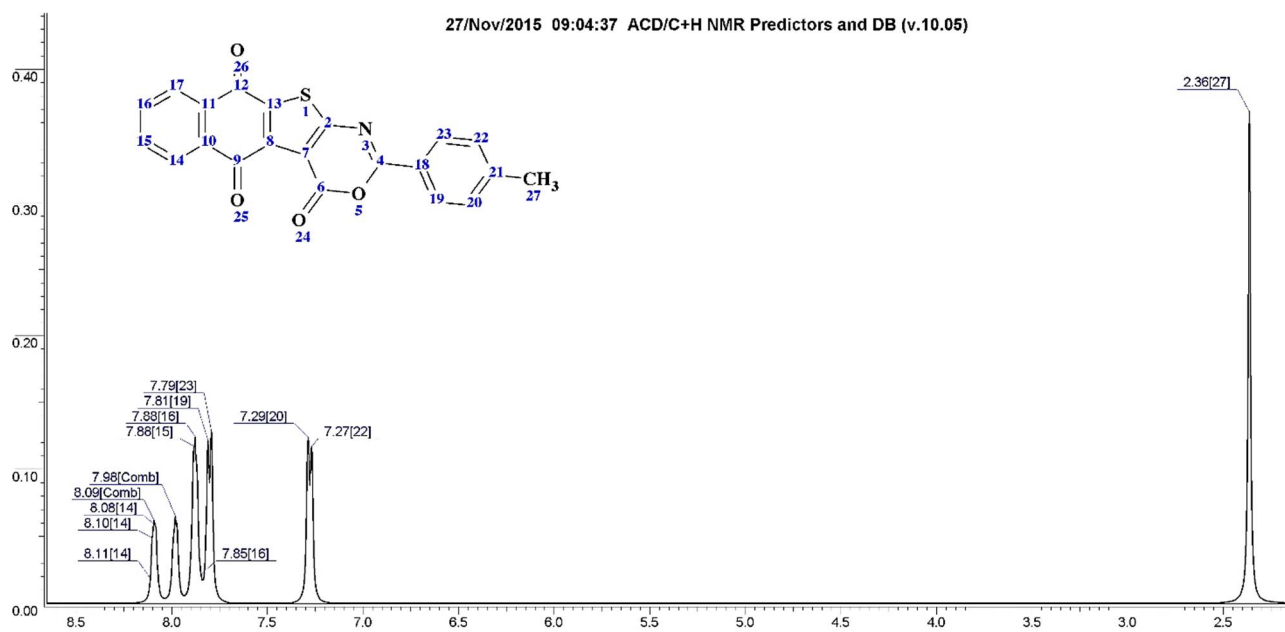
  

Загальна енергія = -138583.6193166 (kcal/mol)  
Енергія зв'язків = -6295.2536226 (kcal/mol)  
Енергія ізольованих атомів = -132288.3656940 (kcal/mol)  
Електронна енергія = -1223242.6659380 (kcal/mol)  
Міжядерна взаємодія = 1084659.0466215 (kcal/mol)

**3.9г**

Рис. 4. Квантово-хімічний розрахунок сполуки 3.9г за допомогою NucleChem7.

Рис. 5. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР 2-толуенаміно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону 2.106Рис. 6. Розрахунковий спектр  $^1\text{H}$  ЯМР 2-толуенаміно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону 2.106

Рис. 7. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР 2-толуєн-4H-нафто[2',3':4,5]тієно[2,3-d][1,3]оксазин-4,5,10-триону 2.116Рис. 8. Розрахунковий спектр  $^1\text{H}$  ЯМР 2-толуєн-4H-нафто[2',3':4,5]тієно[2,3-d][1,3]оксазин-4,5,10-триону 2.116

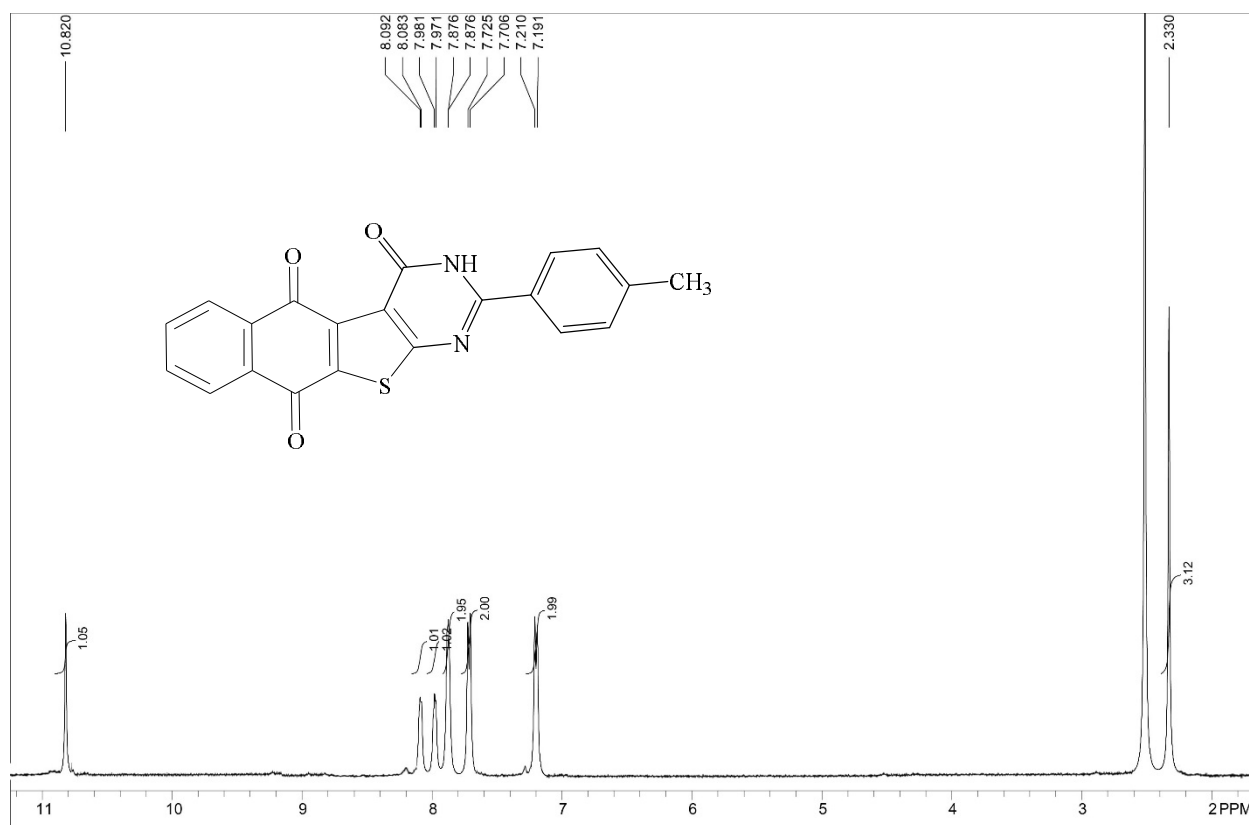


Рис. 9. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР 2-(4-толуен)нафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]піримідин-4,5,10(3*H*)-триону 2.126

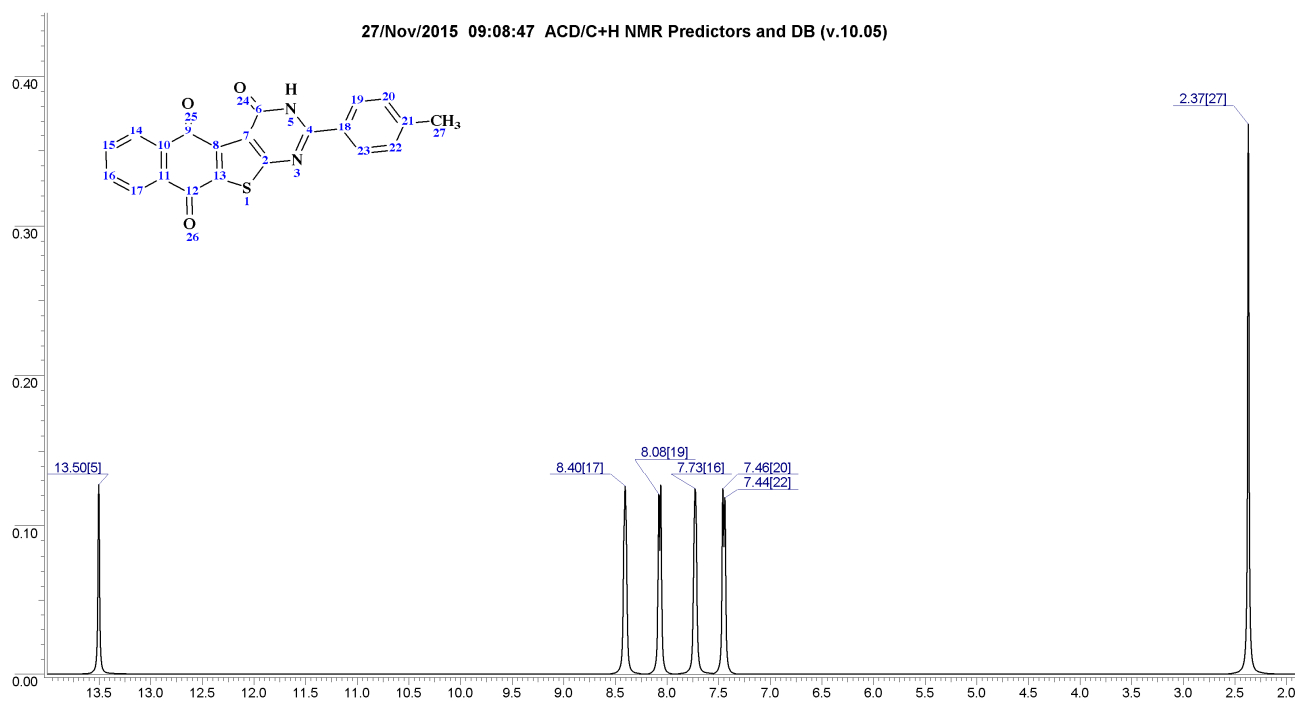


Рис. 10. Розрахунковий спектр  $^1\text{H}$  ЯМР 2-(4-толуен)нафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]піримідин-4,5,10(3*H*)-триону 2.126

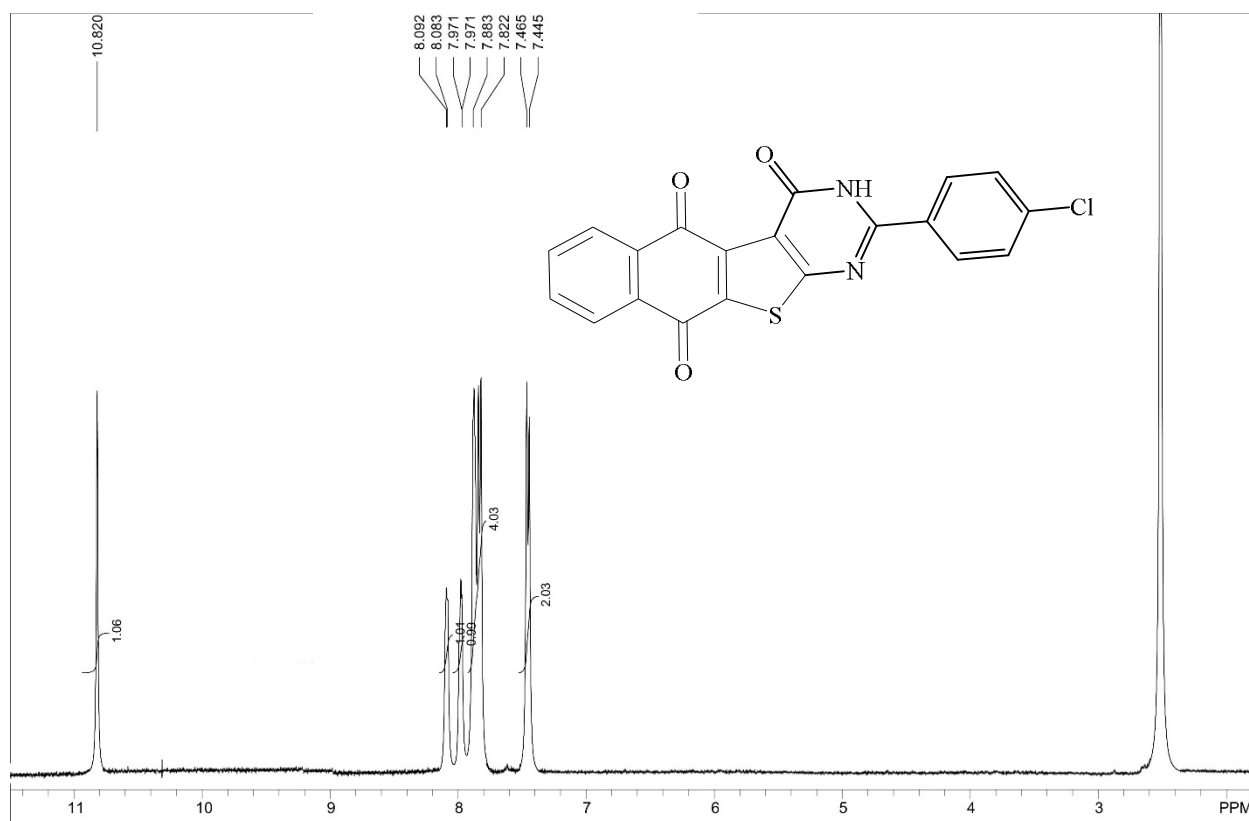


Рис. 11. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР 2-(4-хлорофеніл)нафто[2,3':4,5]тієно[2,3-d][1,3]піримідин-4,5,10(3H)-триону 2.12а

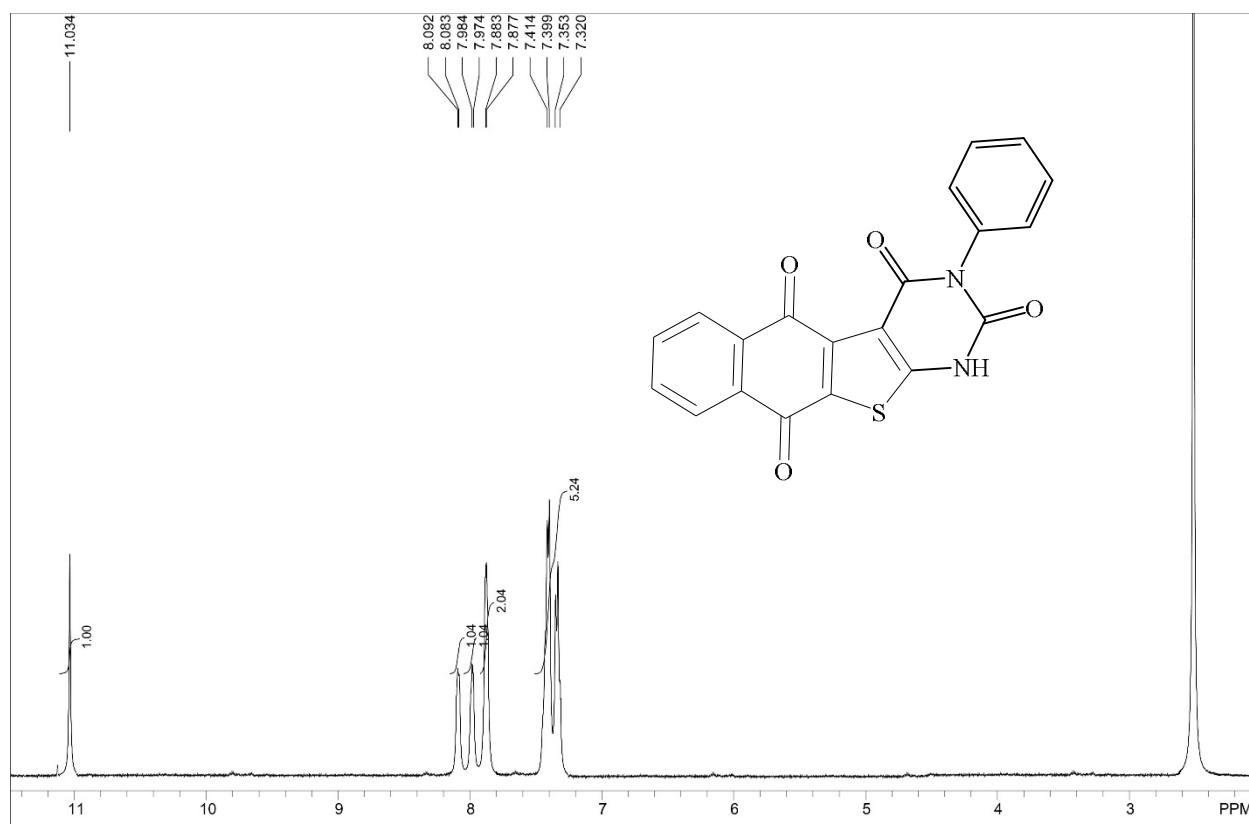


Рис. 12. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР 3-фенілнафто[2,3':4,5]тієно[2,3-d][1,3]піримідин-2,4,5,10(1H, 3H)-тетраону 2.13



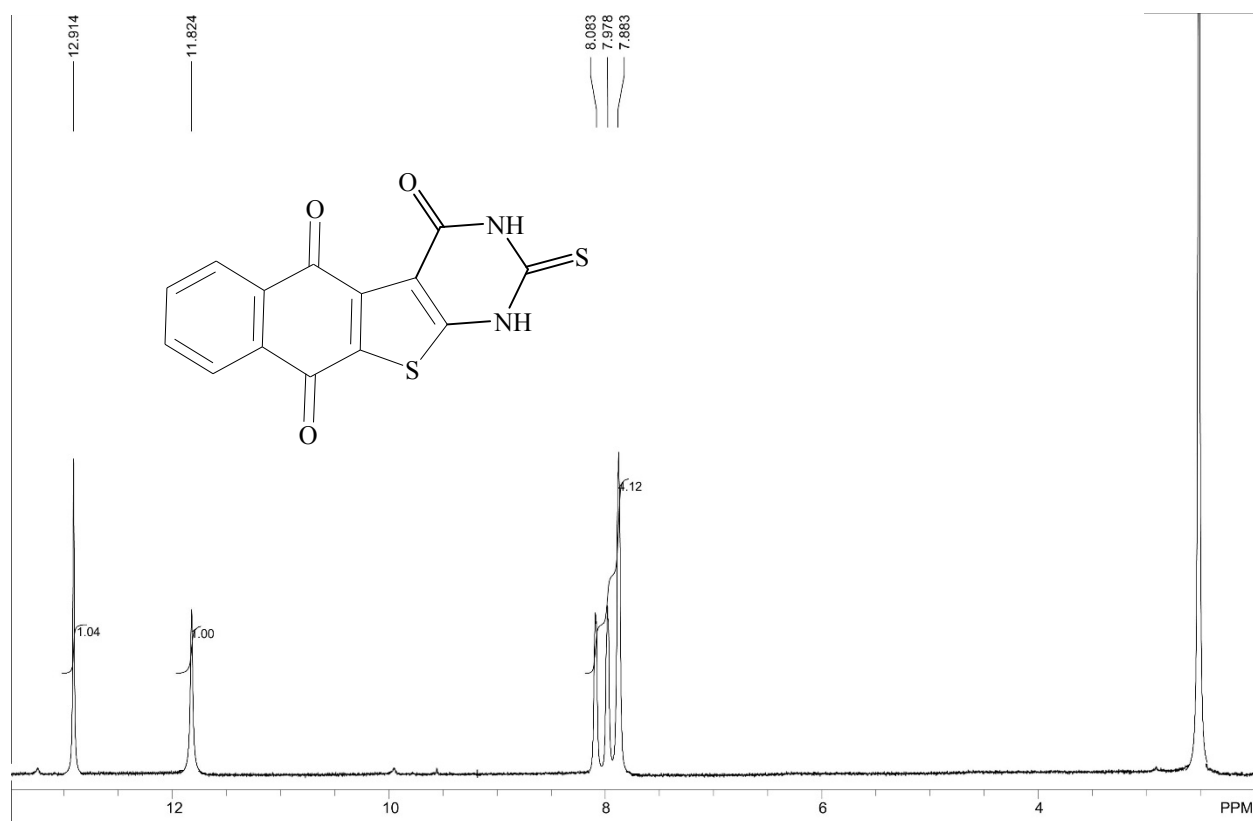


Рис. 13. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР 2-тіоксо-2,3-дигідронафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]піримідин-4,5,10(1*H*)-триону 2.14

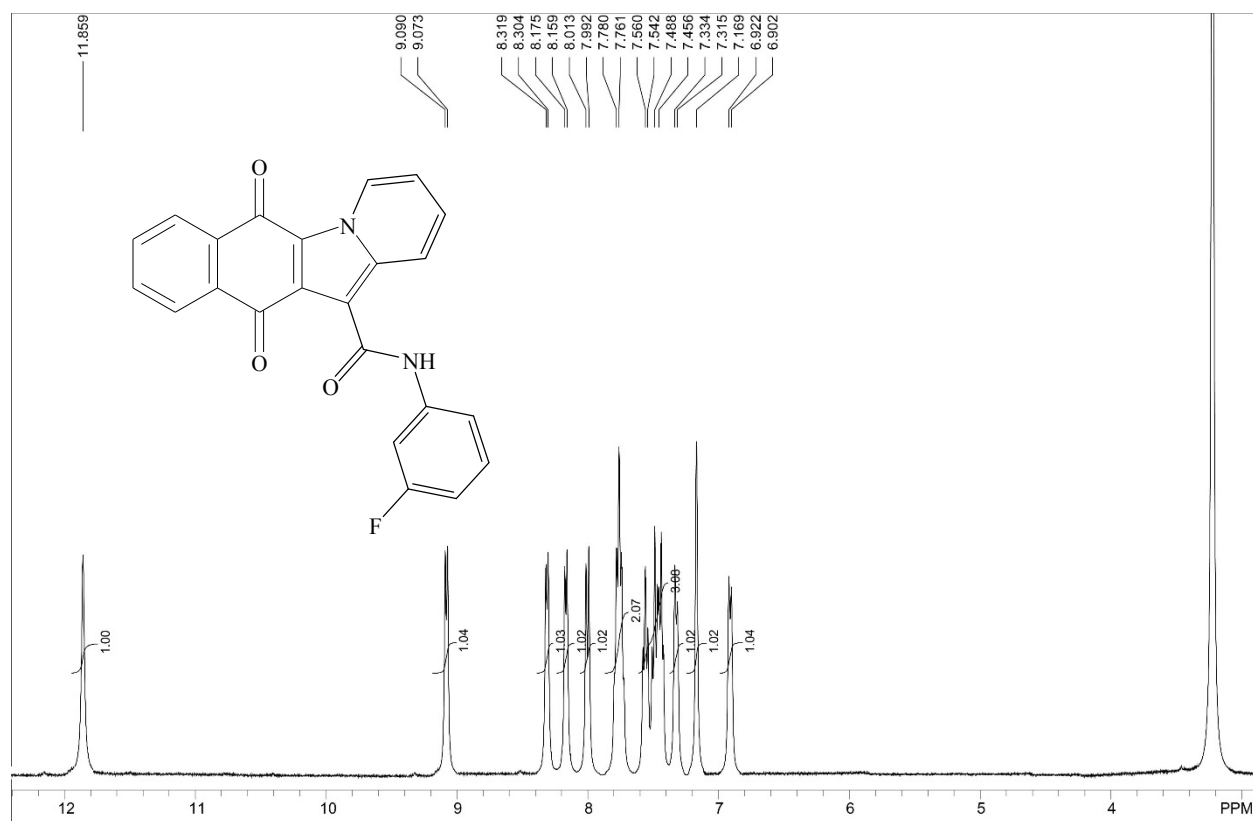


Рис. 14. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР (3-флуорофеніл)-амід 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]піrido[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти 3.76

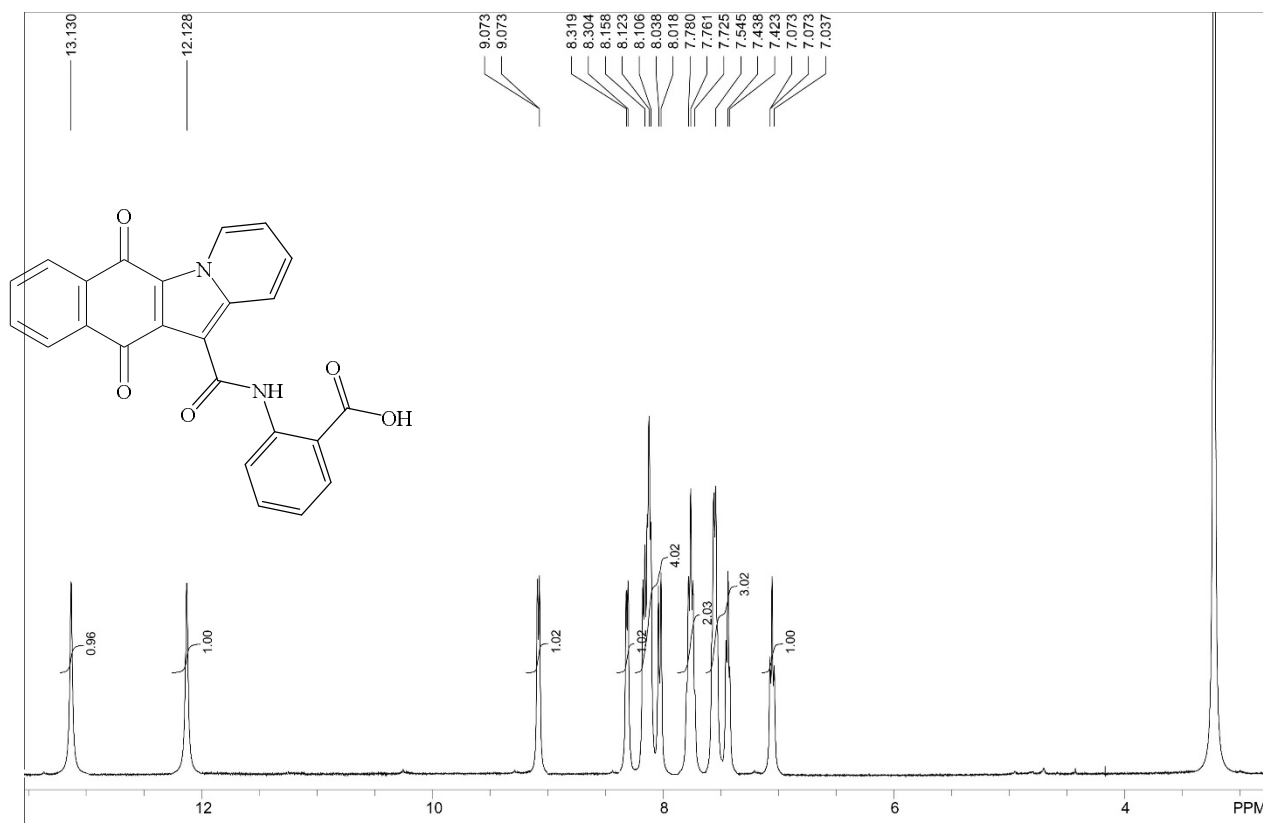


Рис. 15. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР 2-(6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[f]піридо[1,2-а]індол-12-карбоксамідо)бензойної кислоти 3.7i

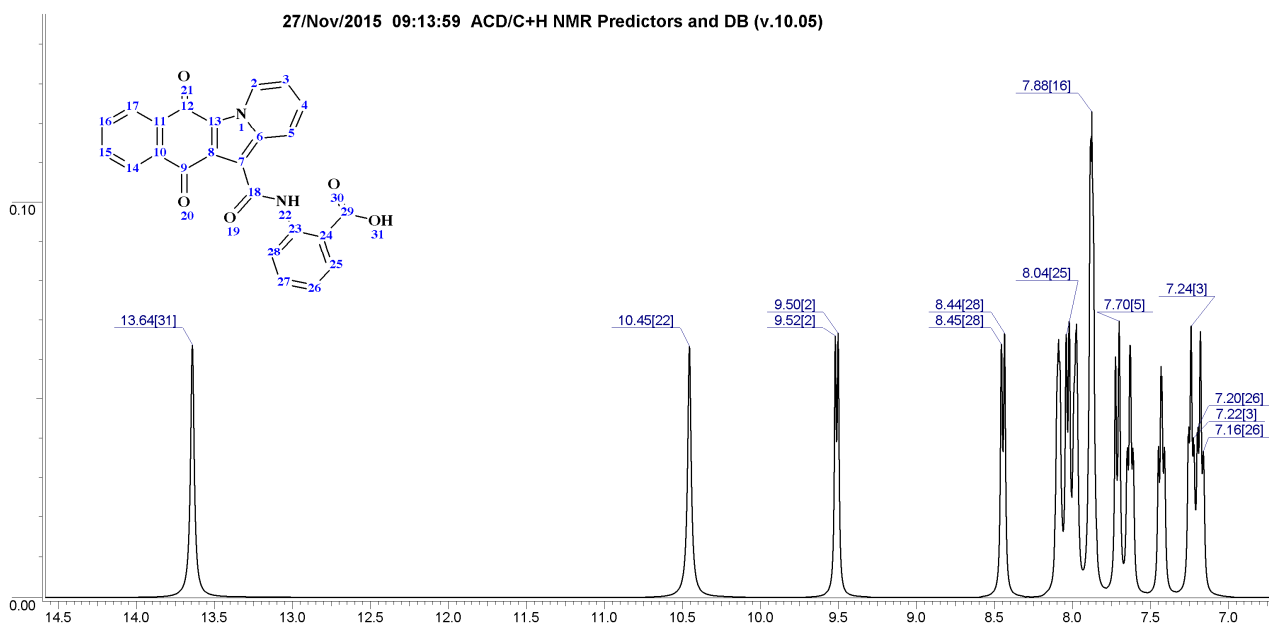


Рис. 16. Розрахунковий спектр  $^1\text{H}$  ЯМР 2-(6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[f]піридо[1,2-а]індол-12-карбоксамідо)бензойної кислоти 3.7i/

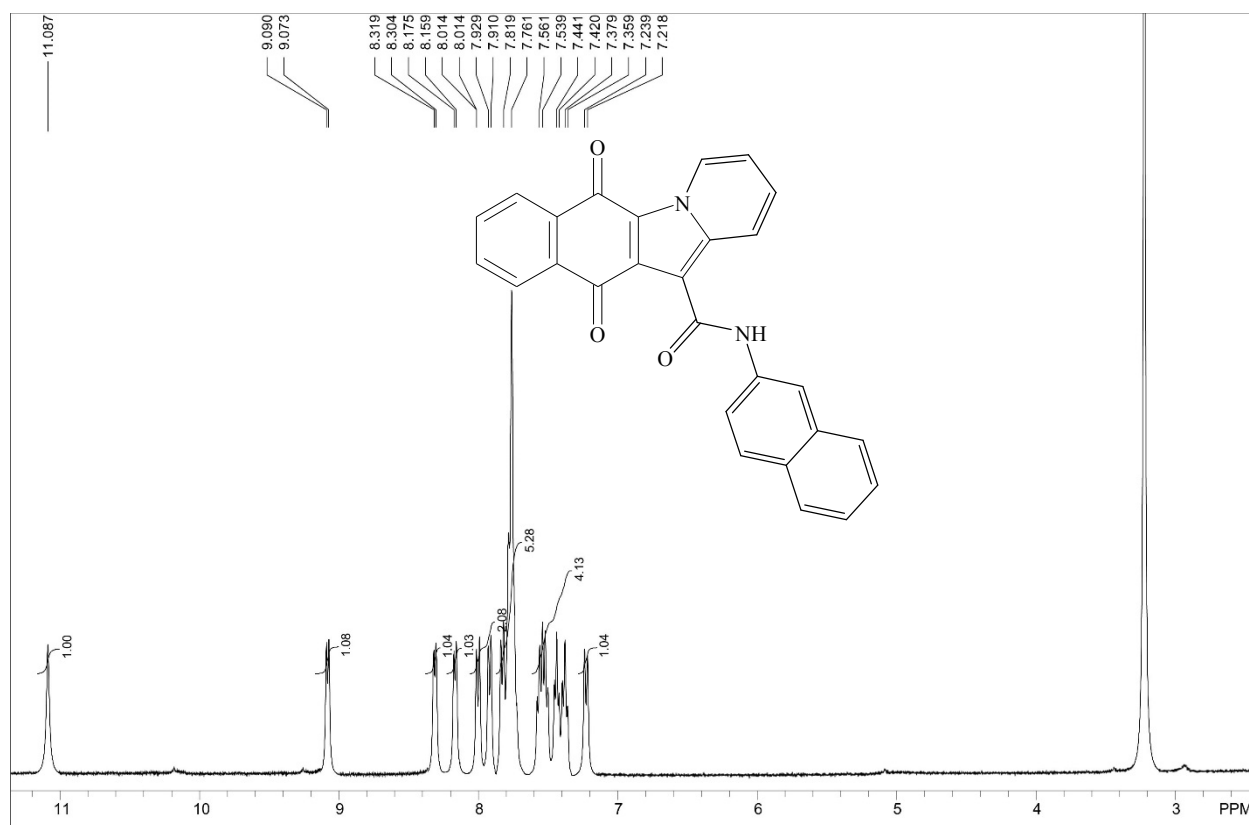


Рис. 17. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР 2-нафтїламід 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[f]піридо[1,2-а]індол-12-карбонової кислоти 3.9в

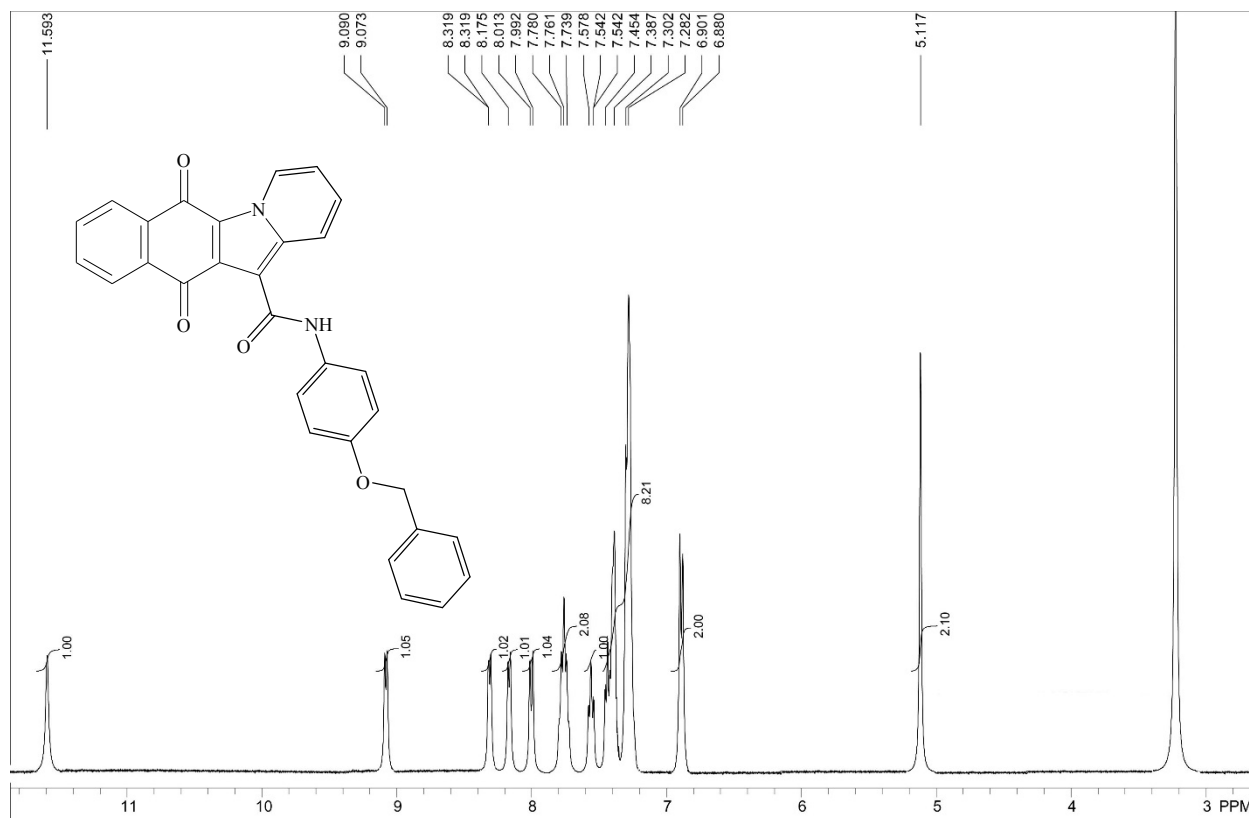
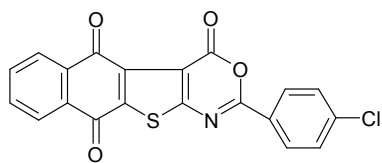


Рис. 18. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР 4-бензилокси-фенїламід 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[f]піридо[1,2-а]індол-12-карбонової кислоти 3.7л

## Додаток Г



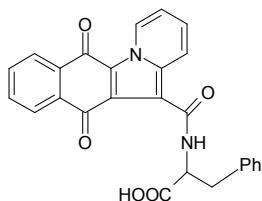
2.11a

P <sub>a</sub>	P <sub>i</sub>	Прогнозована фармакологічна активність
0,828	0,009	Anaphylatoxin receptor antagonist
0,772	0,004	Thiol protease inhibitor
0,693	0,020	Complement factor D inhibitor
0,603	0,024	Spasmolytic, urinary
0,600	0,064	Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor
0,513	0,016	Transcription factor STAT3 inhibitor
0,606	0,118	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
0,516	0,036	Vasoprotector
0,475	0,026	Transcription factor STAT inhibitor
0,474	0,034	IgA-specific serine endopeptidase inhibitor
0,444	0,020	Antileukemic
0,466	0,054	Histamine release inhibitor
0,528	0,125	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
0,441	0,041	Complement inhibitor
0,438	0,042	Antibacterial
0,401	0,005	Antineoplastic (renal cancer)
0,459	0,084	Antineoplastic
0,413	0,060	3-Hydroxybenzoate 6-monooxygenase inhibitor
0,448	0,111	5-O-(4-coumaroyl)-D-quininate 3'-monooxygenase inhibitor
0,488	0,156	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
0,368	0,039	Focal adhesion kinase 2 inhibitor
0,417	0,095	5 Hydroxytryptamine uptake stimulant
0,333	0,013	Dual specificity phosphatase inhibitor
0,312	0,004	Histidine kinase inhibitor
0,409	0,107	Chlordecone reductase inhibitor
0,308	0,010	Dual specificity phosphatase 1 inhibitor
0,391	0,107	NADPH peroxidase inhibitor
0,287	0,007	Antineoplastic (glioblastoma multiforme)
0,357	0,076	CYP2A8 substrate
0,316	0,041	CYP2A11 substrate
0,403	0,128	Phthalate 4,5-dioxygenase inhibitor
0,342	0,071	Leukotriene-C4 synthase inhibitor
0,370	0,100	Antiseborrheic
0,308	0,047	ICAM1 expression inhibitor
0,265	0,011	Antineoplastic (glioma)
0,264	0,014	Cyclooxygenase inhibitor
0,289	0,040	Myeloblastin inhibitor
0,418	0,175	Phosphatase inhibitor
0,299	0,057	Transcription factor inhibitor
0,366	0,126	Trans-acenaphthene-1,2-diol dehydrogenase inhibitor
0,324	0,085	Aldehyde oxidase inhibitor

0,300	0,062	2-Hydroxymuconate-semialdehyde hydrolase inhibitor
0,358	0,132	Chloride peroxidase inhibitor
0,363	0,139	27-Hydroxycholesterol 7alpha-monooxygenase inhibitor
0,334	0,113	5 Hydroxytryptamine release inhibitor
0,297	0,077	Neuropeptide Y2 antagonist
0,297	0,078	Glycogen synthase stimulant
0,433	0,214	Phobic disorders treatment
0,259	0,045	Antineoplastic (colorectal cancer)
0,359	0,146	Neurotransmitter uptake inhibitor
0,329	0,116	GST A substrate
0,223	0,013	Cystathionine beta-synthase inhibitor
0,245	0,044	Antineoplastic (colon cancer)
0,376	0,179	CYP2J2 substrate
0,233	0,038	Aryl hydrocarbon receptor agonist
0,209	0,013	Caspase 3 inhibitor
0,321	0,129	Nicotine dehydrogenase inhibitor
0,297	0,105	(R)-Pantolactone dehydrogenase (flavin) inhibitor
0,266	0,074	Focal adhesion kinase inhibitor
0,242	0,056	Ubiquitin thiolesterase inhibitor
0,309	0,124	Glycerol-3-phosphate oxidase inhibitor
0,340	0,160	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor
0,322	0,142	Antiinflammatory
0,305	0,127	EIF4E expression inhibitor
0,270	0,093	Isopenicillin-N epimerase inhibitor
0,218	0,044	Gout treatment
0,246	0,073	Antineoplastic (breast cancer)
0,262	0,090	NADPH-ferrihemoprotein reductase inhibitor
0,298	0,126	Cl--transporting ATPase inhibitor
0,226	0,056	Vitamin-K-epoxide reductase (warfarin-insensitive) inhibitor
0,291	0,121	Muscular dystrophy treatment
0,220	0,051	Anthelmintic (Fasciola)
0,216	0,051	Tetrahydroxynaphthalene reductase inhibitor
0,274	0,112	L-glutamate oxidase inhibitor
0,317	0,158	2-Hydroxyquinoline 8-monooxygenase inhibitor
0,244	0,086	Transcription factor NF kappa A inhibitor
0,236	0,078	Apoptosis antagonist
0,224	0,068	Antineoplastic enhancer
0,235	0,080	Salicylate 1-monooxygenase inhibitor
0,291	0,142	CYP4A11 substrate
0,321	0,172	Fructose 5-dehydrogenase inhibitor
0,227	0,079	Non-steroidal antiinflammatory agent
0,216	0,069	Antiuremic
0,286	0,142	Spermidine dehydrogenase inhibitor
0,273	0,132	CYP2A4 substrate
0,263	0,125	Loop diuretic
0,296	0,159	4-Nitrophenol 2-monooxygenase inhibitor
0,307	0,170	Mucositis treatment
0,307	0,171	HIF1A expression inhibitor
0,338	0,205	CYP2J substrate
0,257	0,125	CYP2B5 substrate

0,279	0,149	Nitrate reductase (cytochrome) inhibitor
0,201	0,071	Severe acute respiratory syndrome treatment
0,162	0,034	(R)-limonene 6-monooxygenase inhibitor
0,242	0,116	DNA-(apurinic or apyrimidinic site) lyase inhibitor
0,271	0,146	Apoptosis agonist
0,259	0,136	1-Acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase inhibitor
0,337	0,215	Glutamyl endopeptidase II inhibitor
0,222	0,110	Cell wall biosynthesis inhibitor
0,257	0,146	Cholesterol antagonist
0,283	0,173	Pancreatic elastase inhibitor
0,200	0,090	Aminomuconate-semialdehyde dehydrogenase inhibitor
0,236	0,130	Arylsulfate sulfotransferase inhibitor
0,265	0,167	Cytochrome P450 stimulant
0,239	0,143	Mediator release inhibitor
0,257	0,163	Polarisation stimulant
0,303	0,209	Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor
0,211	0,119	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase Fgr inhibitor
0,259	0,168	JAK2 expression inhibitor
0,289	0,201	Apyrase inhibitor
0,212	0,124	ATPase stimulant
0,266	0,179	CF transmembrane conductance regulator agonist

## Додаток Г



3.7д

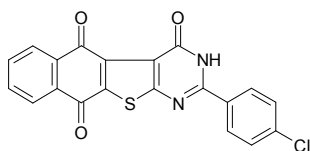
P <sub>a</sub>	P <sub>i</sub>	Прогнозована фармакологічна активність
0,686	0,022	Pseudolysin inhibitor
0,666	0,065	Mucomembranous protector
0,683	0,066	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
0,615	0,024	Peptidyl-dipeptidase Dcp inhibitor
0,550	0,066	Kidney function stimulant
0,506	0,036	Erythropoiesis stimulant
0,519	0,056	Glutamate-5-semialdehyde dehydrogenase inhibitor
0,502	0,050	Oxygen scavenger
0,514	0,069	Mucositis treatment
0,483	0,048	Pin1 inhibitor
0,476	0,047	Biotinidase inhibitor
0,498	0,070	Proteasome ATPase inhibitor
0,499	0,072	Antineoplastic
0,522	0,102	Polyporopepsin inhibitor
0,486	0,070	NADPH-cytochrome-c2 reductase inhibitor
0,463	0,057	Peptide agonist
0,434	0,030	Peptide alpha-N-acetyltransferase inhibitor
0,428	0,040	Neuropeptide Y4 antagonist
0,411	0,027	Opine dehydrogenase inhibitor
0,407	0,025	Inflammatory Bowel disease treatment
0,429	0,050	Insulin promoter
0,493	0,128	CYP2H substrate
0,426	0,064	Aspartyltransferase inhibitor
0,391	0,031	3'-Demethylstaurosporine O-methyltransferase inhibitor
0,418	0,063	Histidine kinase inhibitor
0,390	0,038	Pitriylsin inhibitor
0,417	0,069	Radiosensitizer
0,447	0,102	Omptin inhibitor
0,358	0,014	Antineoplastic (non-small cell lung cancer)
0,369	0,031	Multiple sclerosis treatment
0,356	0,021	Tryptophan 2,3-dioxygenase inhibitor
0,384	0,052	Antiinfective
0,357	0,032	Protein-arginine deiminase inhibitor
0,370	0,046	Cell adhesion molecule inhibitor
0,353	0,031	Thiol protease inhibitor
0,357	0,035	Glutamate-tRNA ligase inhibitor
0,360	0,041	Pyroglutamyl-peptidase II inhibitor
0,393	0,081	Fibrolase inhibitor
0,374	0,069	Interleukin 2 agonist
0,348	0,044	Hematopoietic inhibitor

0,382	0,120	Alopecia treatment
0,375	0,115	Fructose 5-dehydrogenase inhibitor
0,264	0,004	Alanine carboxypeptidase inhibitor
0,362	0,104	Antihypoxic
0,279	0,024	Pancreatic disorders treatment
0,265	0,031	Tryptophan transaminase inhibitor
0,298	0,066	DNA polymerase I inhibitor
0,338	0,106	Kinase inhibitor
0,282	0,051	Thyroxine 5-deiodinase inhibitor
0,300	0,069	NADPH-ferrihemoprotein reductase inhibitor
0,292	0,063	Tyrosine 3 hydroxylase inhibitor
0,260	0,047	Hematopoietic
0,284	0,071	4-Hydroxyphenylacetate 3-monooxygenase inhibitor
0,323	0,111	Fibroblast growth factor agonist
0,275	0,064	Gamma-glutamyltransferase inhibitor
0,239	0,030	Lipoprotein lipase stimulant
0,239	0,033	Antineoplastic (sarcoma)
0,251	0,046	Indoleacetaldoxime dehydratase inhibitor
0,261	0,057	Dactylysin inhibitor
0,242	0,038	Thimet oligopeptidase inhibitor
0,257	0,056	Envelysin inhibitor
0,251	0,051	Phenylalanine(histidine) transaminase inhibitor
0,277	0,079	Cytostatic
0,329	0,132	2-Dehydropantoate 2-reductase inhibitor
0,239	0,043	Peptidyl-dipeptidase B inhibitor
0,243	0,048	Metabolic disease treatment
0,318	0,124	Hydrogen dehydrogenase inhibitor
0,218	0,027	X-His dipeptidase inhibitor
0,244	0,053	Glucuronate isomerase inhibitor
0,295	0,104	Cancer associated disorders treatment
0,390	0,201	Phosphatase inhibitor
0,243	0,056	Tripeptidyl-peptidase I inhibitor
0,317	0,130	Pancreatic elastase inhibitor
0,225	0,039	Gametolysin inhibitor
0,250	0,065	Histidino1-phosphatase inhibitor
0,293	0,109	Cyanoalanine nitrilase inhibitor
0,353	0,169	Phthalate 4,5-dioxygenase inhibitor
0,220	0,036	Folate antagonist
0,240	0,057	Serine-pyruvate transaminase inhibitor
0,273	0,091	DNA-(apurinic or apyrimidinic site) lyase inhibitor
0,219	0,039	Tryptophan dimethylallyltransferase inhibitor
0,222	0,046	Thermitase inhibitor
0,215	0,039	Xaa-Pro dipeptidyl-peptidase inhibitor
0,257	0,083	Fibroblast growth factor 1 agonist
0,220	0,046	Lymphocytopoiesis inhibitor
0,213	0,039	Phenylalanine racemase (ATP-hydrolysing) inhibitor
0,228	0,054	Acetylornithine deacetylase inhibitor
0,249	0,076	Pancreatic ribonuclease inhibitor
0,296	0,124	Superoxide dismutase inhibitor
0,359	0,193	Glutamyl endopeptidase II inhibitor



0,303	0,140	CYP2D16 substrate
0,255	0,091	Analgesic stimulant
0,266	0,104	Nitrite reductase [NAD(P)H] inhibitor
0,317	0,158	2-Hydroxyquinoline 8-monooxygenase inhibitor
0,258	0,099	Venom exonuclease inhibitor
0,376	0,217	CDP-glycerol glycerophosphotransferase inhibitor
0,251	0,093	Cathepsin T inhibitor
0,329	0,176	Membrane integrity agonist
0,242	0,089	Endopeptidase La inhibitor
0,206	0,054	Catechol oxidase inhibitor
0,249	0,098	Interferon alpha agonist
0,206	0,055	Antineoplastic (glioblastoma multiforme)
0,330	0,182	Antineoplastic (non-Hodgkin's lymphoma)
0,224	0,078	Carnitinamidase inhibitor
0,219	0,073	Glycerol 2-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
0,300	0,155	Chemosensitizer
0,347	0,202	CYP2J2 substrate
0,234	0,089	Dolichyl-phosphate beta-glucosyltransferase inhibitor
0,271	0,128	Mitochondrial processing peptidase inhibitor
0,205	0,063	Picornain 3C inhibitor
0,288	0,149	Fragilysin inhibitor
0,273	0,135	UGT2B12 substrate
0,214	0,084	Glutaminase inhibitor
0,217	0,088	Ferredoxin hydrogenase inhibitor
0,225	0,097	Dipeptidase E inhibitor
0,293	0,165	Rubredoxin-NAD+ reductase inhibitor
0,223	0,097	Xenobiotic-transporting ATPase inhibitor
0,315	0,192	Trans-acenaphthene-1,2-diol dehydrogenase inhibitor
0,254	0,131	CYP17 inhibitor
0,218	0,095	Renal tissue kallikrein inhibitor
0,277	0,156	CF transmembrane conductance regulator agonist
0,299	0,179	HIF1A expression inhibitor
0,260	0,141	HCV IRES inhibitor
0,205	0,087	Cyclooxygenase substrate
0,216	0,100	Viral entry inhibitor
0,314	0,198	TP53 expression enhancer
0,241	0,130	FMO3 substrate
0,229	0,119	Antiviral (Poxvirus)
0,287	0,182	Preneoplastic conditions treatment
0,238	0,140	Antiviral (Herpes)
0,320	0,223	Chymosin inhibitor
0,279	0,188	CYP2C19 inducer
0,252	0,162	Apoptosis agonist
0,296	0,213	Thromboxane B2 antagonist
0,241	0,159	Antiprotozoal (Trypanosoma)
0,219	0,152	Antineoplastic (pancreatic cancer)
0,227	0,162	Antiseborrheic
0,280	0,216	Gastrin inhibitor
0,343	0,281	Phobic disorders treatment
0,239	0,177	Antineoplastic (multiple myeloma)

## Додаток Г

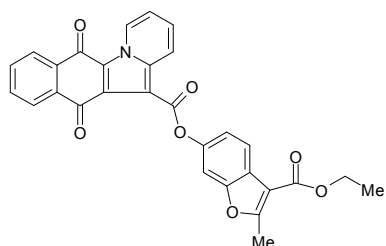


2.12a

P <sub>a</sub>	P <sub>i</sub>	Прогнозована фармакологічна активність
0,775	0,014	Anaphylatoxin receptor antagonist
0,651	0,035	Antineoplastic
0,583	0,008	Transcription factor STAT3 inhibitor
0,562	0,010	Transcription factor STAT inhibitor
0,514	0,005	Antineoplastic enhancer
0,517	0,012	Antineoplastic (colorectal cancer)
0,504	0,012	Antineoplastic (colon cancer)
0,515	0,027	HMGCS2 expression enhancer
0,503	0,048	Spasmolytic, urinary
0,480	0,046	Vasoprotector
0,465	0,035	Dual specificity phosphatase inhibitor
0,457	0,058	Histamine release inhibitor
0,453	0,073	Chloride peroxidase inhibitor
0,374	0,008	Histidine kinase inhibitor
0,463	0,088	Complement factor D inhibitor
0,385	0,034	Neuropeptide Y2 antagonist
0,357	0,007	Antineoplastic (renal cancer)
0,364	0,027	Antiosteoporotic
0,338	0,011	Erectile dysfunction treatment
0,331	0,008	Cyclic GMP phosphodiesterase inhibitor
0,339	0,035	Bone diseases treatment
0,311	0,010	Dual specificity phosphatase 1 inhibitor
0,288	0,006	Antineoplastic (glioblastoma multiforme)
0,360	0,084	3-Hydroxybenzoate 6-monooxygenase inhibitor
0,486	0,213	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
0,329	0,056	Diuretic inhibitor
0,320	0,048	Transcription factor inhibitor
0,348	0,080	CYP2A8 substrate
0,273	0,010	Antineoplastic (glioma)
0,349	0,097	Kinase inhibitor
0,324	0,076	Botulin neurotoxin A light chain inhibitor
0,351	0,103	Antiartritic
0,275	0,030	Mcl-1 antagonist
0,352	0,107	Diabetic neuropathy treatment
0,247	0,005	Transglutaminase 2 inhibitor
0,392	0,150	Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor
0,341	0,108	5 Hydroxytryptamine release inhibitor
0,242	0,034	Aryl hydrocarbon receptor agonist
0,343	0,140	Thioredoxin inhibitor
0,269	0,076	MAP kinase kinase 4 inhibitor
0,295	0,107	(R)-Pantolactone dehydrogenase (flavin) inhibitor
0,282	0,095	Focal adhesion kinase 2 inhibitor

0,241	0,063	Saluretic
0,298	0,120	CF transmembrane conductance regulator agonist
0,298	0,123	Cytochrome P450 stimulant
0,268	0,095	DNA-(apurinic or apyrimidinic site) lyase inhibitor
0,276	0,103	Glycogen synthase stimulant
0,219	0,051	Antihelminthic (Fasciola)
0,332	0,166	Trans-acenaphthene-1,2-diol dehydrogenase inhibitor
0,212	0,048	Gout treatment
0,284	0,121	MAP3K5 inhibitor
0,311	0,151	Antiinflammatory
0,239	0,081	Pulmonary hypertension treatment
0,343	0,186	5 Hydroxytryptamine uptake stimulant
0,289	0,135	Cl--transporting ATPase inhibitor
0,213	0,064	Antineoplastic (non-small cell lung cancer)
0,327	0,179	27-Hydroxycholesterol 7alpha-monooxygenase inhibitor
0,278	0,132	Leukopoiesis inhibitor
0,203	0,058	Male reproductive dysfunction treatment
0,257	0,118	Aldehyde oxidase inhibitor
0,217	0,085	Antineoplastic (breast cancer)
0,211	0,082	Stroke treatment
0,314	0,186	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor
0,278	0,152	Pterin deaminase inhibitor
0,323	0,198	Phthalate 4,5-dioxygenase inhibitor
0,206	0,081	MO15-related protein kinase Pfmrk inhibitor
0,251	0,126	L-glutamate oxidase inhibitor
0,311	0,195	Neurotransmitter uptake inhibitor
0,159	0,046	Electrolyte absorption antagonist
0,155	0,045	Radical formation agonist
0,347	0,239	Antiischemic, cerebral
0,252	0,145	Cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor
0,217	0,114	Focal adhesion kinase inhibitor
0,268	0,166	Spermidine dehydrogenase inhibitor
0,218	0,117	Multiple sclerosis treatment
0,263	0,164	Muscular dystrophy treatment
0,230	0,133	Antineoplastic (pancreatic cancer)
0,222	0,127	NADPH-ferrihemoprotein reductase inhibitor
0,216	0,130	Alzheimer's disease treatment
0,213	0,128	Cell wall biosynthesis inhibitor
0,261	0,176	CYP4A11 substrate
0,206	0,125	Chloride channel activator
0,238	0,157	Autoimmune disorders treatment
0,275	0,197	Platelet derived growth factor receptor kinase inhibitor
0,204	0,132	IgA-specific serine endopeptidase inhibitor
0,085	0,015	Cyclin-dependent kinase 5 inhibitor
0,213	0,146	Transcription factor NF kappa A inhibitor
0,275	0,210	2-Hydroxyquinoline 8-monooxygenase inhibitor
0,263	0,203	Nicotine dehydrogenase inhibitor
0,302	0,244	CYP2J2 substrate
0,258	0,201	RNA-directed RNA polymerase inhibitor
0,292	0,240	5-O-(4-coumaroyl)-D-quininate 3'-monooxygenase inhibitor

## Додаток Г

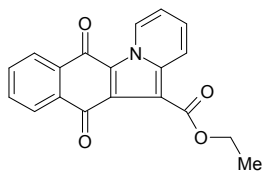


3.8B

P <sub>a</sub>	P <sub>i</sub>	Прогнозована фармакологічна активність
0,610	0,004	Antineoplastic (non-small cell lung cancer)
0,597	0,022	Lipid metabolism regulator
0,576	0,007	Mediator release inhibitor
0,569	0,090	Fibrinolytic
0,501	0,037	Histamine release inhibitor
0,526	0,092	Antiischemic, cerebral
0,482	0,077	Antineoplastic
0,434	0,052	Kinase inhibitor
0,408	0,030	Antineoplastic (breast cancer)
0,414	0,046	Spasmolytic
0,378	0,019	Antiuremic
0,395	0,043	1-Acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase inhibitor
0,403	0,057	Centromere associated protein inhibitor
0,416	0,075	Antiviral (Rhinovirus)
0,404	0,067	5 Hydroxytryptamine release inhibitor
0,419	0,085	Histidine kinase inhibitor
0,401	0,082	Spasmolytic, urinary
0,325	0,012	Topoisomerase I inhibitor
0,394	0,081	Radiosensitizer
0,372	0,064	CYP2B5 substrate
0,336	0,042	Transcription factor inhibitor
0,360	0,068	Histidine kinase inhibitor
0,400	0,109	Mannotetraose 2-alpha-N-acetylglucosaminyltransferase inhibitor
0,307	0,024	Mcl-1 antagonist
0,322	0,046	Spasmolytic, Papaverin-like
0,443	0,170	CYP2H substrate
0,312	0,046	Antiischemic
0,330	0,081	Antiinfective
0,275	0,028	Amyloid beta precursor protein antagonist
0,322	0,079	MAP3K5 inhibitor
0,333	0,094	Vasodilator, coronary
0,467	0,229	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
0,339	0,104	Apoptosis agonist
0,321	0,089	Calcium regulator
0,320	0,090	CF transmembrane conductance regulator agonist
0,355	0,138	Anaphylatoxin receptor antagonist
0,243	0,027	Lipoprotein lipase stimulant
0,239	0,026	Dual specificity phosphatase 1 inhibitor

0,312	0,101	CYP2A4 substrate
0,315	0,109	Caspase 3 stimulant
0,370	0,173	General pump inhibitor
0,207	0,019	Mannose-6-phosphate isomerase inhibitor
0,222	0,042	Gout treatment
0,312	0,133	Antipruritic, allergic
0,217	0,038	CYP2A10 substrate
0,238	0,063	Antileukemic
0,268	0,100	Cardiotonic
0,293	0,136	Nucleotide metabolism regulator
0,206	0,052	Antineoplastic (sarcoma)
0,233	0,085	Antipyretic
0,286	0,144	3-Hydroxybenzoate 6-monooxygenase inhibitor
0,227	0,086	Anti-Helicobacter pylori
0,245	0,104	tRNA-pseudouridine synthase I inhibitor
0,212	0,077	RNA directed DNA polymerase inhibitor
0,269	0,137	Antiseborrheic
0,219	0,088	Antifibrinolytic
0,301	0,177	Antibacterial
0,237	0,116	Transcription factor STAT inhibitor
0,249	0,128	Cardioprotectant
0,257	0,141	Cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor
0,313	0,199	TP53 expression enhancer
0,272	0,163	Insulysin inhibitor
0,203	0,096	Thiol protease inhibitor
0,244	0,137	Neuropeptide Y2 antagonist
0,128	0,022	Liver cirrhosis treatment
0,239	0,137	Focal adhesion kinase 2 inhibitor
0,259	0,166	Ecdysone 20-monooxygenase inhibitor
0,292	0,200	Membrane integrity agonist
0,291	0,208	APOA1 expression enhancer
0,210	0,128	Lysostaphin inhibitor
0,218	0,140	CYP2B10 substrate
0,219	0,146	Alkane 1-monooxygenase inhibitor
0,268	0,201	Chemosensitizer
0,279	0,217	Cytoprotectant
0,207	0,145	NADPH-ferrihemoprotein reductase inhibitor
0,204	0,143	CYP2C6 substrate
0,210	0,150	Hydroxylamine reductase (NADH) inhibitor
0,246	0,187	Nitrate reductase (cytochrome) inhibitor
0,214	0,157	Aldosterone antagonist
0,207	0,160	Antituberculosic
0,227	0,181	Cholesterol antagonist
0,209	0,166	P-benzoquinone reductase (NADPH) inhibitor
0,251	0,211	Antiinflammatory
0,261	0,224	HIF1A expression inhibitor
0,235	0,199	Chlordecone reductase inhibitor
0,202	0,170	Antimycobacterial
0,228	0,202	UGT2B12 substrate
0,250	0,224	2-Dehydropantoate 2-reductase inhibitor

## Додаток Г



## 1.3

P <sub>a</sub>	P <sub>i</sub>	Прогнозована фармакологічна активність
0,798	0,003	Antineoplastic (non-small cell lung cancer)
0,731	0,005	tRNA-pseudouridine synthase I inhibitor
0,726	0,007	Lysostaphin inhibitor
0,720	0,009	3-Hydroxybenzoate 6-monoxygenase inhibitor
0,683	0,009	Centromere associated protein inhibitor
0,691	0,039	Antiseborrheic
0,681	0,029	Antineoplastic
0,658	0,022	Fragilysin inhibitor
0,660	0,031	5-O-(4-coumaroyl)-D-quinic acid 3'-monoxygenase inhibitor
0,620	0,005	Mediator release inhibitor
0,630	0,017	Creatininase inhibitor
0,633	0,025	Alkane 1-monoxygenase inhibitor
0,652	0,060	Membrane permeability inhibitor
0,579	0,048	Antibacterial
0,592	0,067	Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor
0,540	0,017	Thromboxane B2 antagonist
0,524	0,010	3-Hydroxy-4-oxoquinoline 2,4-dioxygenase inhibitor
0,549	0,035	Nitrate reductase (cytochrome) inhibitor
0,560	0,051	Oxidoreductase inhibitor
0,553	0,046	Carboxypeptidase Taq inhibitor
0,610	0,115	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
0,514	0,020	Peptide alpha-N-acetyltransferase inhibitor
0,525	0,034	Radiosensitizer
0,501	0,012	Polyneuridine-aldehyde esterase inhibitor
0,520	0,036	Ecdysone 20-monoxygenase inhibitor
0,503	0,032	CYP2B5 substrate
0,509	0,050	Glutathione thioesterase inhibitor
0,474	0,022	Antineoplastic (breast cancer)
0,496	0,048	Lipid metabolism regulator
0,486	0,056	Dehydro-L-gulonate decarboxylase inhibitor
0,521	0,094	Antiischemic, cerebral
0,475	0,049	Histamine release inhibitor
0,478	0,054	1,4-Lactonase inhibitor
0,477	0,053	Arginine 2-monoxygenase inhibitor
0,433	0,011	Antiuremic
0,442	0,024	Coccolysin inhibitor
0,469	0,054	Antipruritic, allergic
0,432	0,018	Antiviral (Adenovirus)
0,421	0,008	Peptidylamidoglycolate lyase inhibitor
0,457	0,044	Antiviral (Rhinovirus)
0,532	0,120	Antieczematic
0,446	0,034	Choline-phosphate cytidyltransferase inhibitor

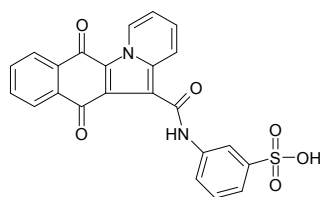
0,440	0,028	Sulfite oxidase inhibitor
0,456	0,049	Cholesterol antagonist
0,413	0,008	Phloroglucinol reductase inhibitor
0,424	0,019	MAP3K5 inhibitor
0,450	0,045	Peroxidase inhibitor
0,433	0,035	Antiinfective
0,445	0,048	Kinase inhibitor
0,437	0,045	N-acetylneuraminase 7-O(or 9-O)-acetyltransferase inhibitor
0,420	0,027	Salicylate 1-monooxygenase inhibitor
0,468	0,079	Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor
0,486	0,097	TP53 expression enhancer
0,394	0,007	Topoisomerase I inhibitor
0,516	0,130	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
0,452	0,067	2-Dehydropantoate 2-reductase inhibitor
0,503	0,119	Fibrinolytic
0,416	0,043	Aryl-acylamidase inhibitor
0,449	0,109	Membrane integrity agonist
0,433	0,064	Antianginal
0,410	0,046	Ferredoxin-NAD <sup>+</sup> reductase inhibitor
0,410	0,046	Naphthalene 1,2-dioxygenase inhibitor
0,418	0,054	Malate dehydrogenase (acceptor) inhibitor
0,395	0,034	Carbon-monoxide dehydrogenase inhibitor
0,412	0,051	CYP2F1 substrate
0,407	0,048	Arylsulfate sulfotransferase inhibitor
0,452	0,094	Complement factor D inhibitor
0,465	0,107	Calcium channel (voltage-sensitive) activator
0,407	0,055	CYP2A4 substrate
0,389	0,038	2-Hydroxymuconate-semialdehyde hydrolase inhibitor
0,417	0,067	Lipoprotein lipase inhibitor
0,388	0,041	NADPH-ferrihemoprotein reductase inhibitor
0,368	0,029	Laccase inhibitor
0,371	0,034	Hydroxylamine reductase (NADH) inhibitor
0,381	0,049	Cyanoalanine nitrilase inhibitor
0,384	0,054	Chenodeoxycholoyltaurine hydrolase inhibitor
0,400	0,070	Membrane integrity antagonist
0,364	0,034	Clavamate synthase inhibitor
0,385	0,058	Diabetic neuropathy treatment
0,414	0,087	Fructose 5-dehydrogenase inhibitor
0,359	0,033	Antileukemic
0,383	0,058	Caspase 3 stimulant
0,431	0,107	General pump inhibitor
0,372	0,049	Retinoic acid metabolism inhibitor
0,398	0,077	4-Nitrophenol 2-monooxygenase inhibitor
0,360	0,044	Monodehydroascorbate reductase (NADH) inhibitor
0,387	0,073	Nucleotide metabolism regulator
0,335	0,023	Nitrate reductase inhibitor
0,358	0,045	Eye irritation, inactive
0,359	0,048	DNA-(apurinic or apyrimidinic site) lyase inhibitor
0,424	0,113	Sugar-phosphatase inhibitor
0,330	0,020	Quercetin 2,3-dioxygenase inhibitor

0,329	0,021	Histone acetyltransferase inhibitor
0,357	0,050	Nitrite reductase [NAD(P)H] inhibitor
0,371	0,065	Gamma-guanidinobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor
0,373	0,068	Hydroxylamine oxidase inhibitor
0,350	0,045	4-Hydroxyphenylacetate 3-monooxygenase inhibitor
0,411	0,107	Chlordecone reductase inhibitor
0,399	0,098	Cytoprotectant
0,392	0,092	(R)-6-hydroxynicotine oxidase inhibitor
0,404	0,105	Anaphylatoxin receptor antagonist
0,329	0,031	Mannitol-1-phosphatase inhibitor
0,349	0,052	Isopenicillin-N epimerase inhibitor
0,327	0,031	TRPA1 agonist
0,356	0,061	Sulfite dehydrogenase inhibitor
0,333	0,038	Uroporphyrinogen-III synthase inhibitor
0,393	0,098	2-Hydroxyquinoline 8-monooxygenase inhibitor
0,431	0,139	Pseudolysin inhibitor
0,368	0,077	Chemosensitizer
0,412	0,122	Phthalate 4,5-dioxygenase inhibitor
0,329	0,039	Methane monooxygenase inhibitor
0,321	0,031	Indolepyruvate C-methyltransferase inhibitor
0,398	0,112	Antiviral (Picornavirus)
0,356	0,074	Histidine N-acetyltransferase inhibitor
0,390	0,108	Thioredoxin inhibitor
0,307	0,026	Anti-Helicobacter pylori
0,347	0,067	Leukopoiesis inhibitor
0,368	0,089	5 Hydroxytryptamine release inhibitor
0,375	0,098	Insulysin inhibitor
0,287	0,012	Topoisomerase II inhibitor
0,403	0,128	Ribulose-phosphate 3-epimerase inhibitor
0,364	0,091	Nicotine dehydrogenase inhibitor
0,298	0,026	Acaricide
0,378	0,108	Phosphatidylcholine-retinol O-acyltransferase inhibitor
0,365	0,097	Vasoprotector
0,326	0,062	P-benzoquinone reductase (NADPH) inhibitor
0,345	0,083	Formaldehyde transketolase inhibitor
0,284	0,025	Aspartate-tRNA ligase inhibitor
0,342	0,084	Phenol O-methyltransferase inhibitor
0,295	0,037	Ubiquitin thiolesterase inhibitor
0,303	0,045	Sorbitol-6-phosphate 2-dehydrogenase inhibitor
0,381	0,123	27-Hydroxycholesterol 7alpha-monooxygenase inhibitor
0,345	0,088	Glucose oxidase inhibitor
0,296	0,039	Glutaminase inhibitor
0,331	0,074	Methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH) inhibitor
0,317	0,062	Cytostatic
0,269	0,014	Lipoprotein lipase stimulant
0,319	0,064	Pullulanase inhibitor
0,278	0,024	Aminocarboxymuconate-semialdehyde decarboxylase inhibitor
0,336	0,084	NAD(P)+-arginine ADP-ribosyltransferase inhibitor
0,273	0,023	Antineoplastic (sarcoma)



0,277	0,028	Amyloid beta precursor protein antagonist
0,326	0,081	Mitochondrial processing peptidase inhibitor
0,284	0,040	Pappalysin-1 inhibitor
0,360	0,116	Lysase inhibitor
0,299	0,055	CYP2B10 substrate
0,286	0,045	Thiol protease inhibitor
0,314	0,073	Antimycobacterial
0,260	0,019	Dual specificity phosphatase 1 inhibitor
0,336	0,096	Superoxide dismutase inhibitor
0,275	0,035	Aryldialkylphosphatase inhibitor
0,307	0,068	UGT1A9 substrate
0,269	0,031	Penicillin amidase inhibitor
0,269	0,033	Aureolysin inhibitor
0,328	0,094	Manganese peroxidase inhibitor
0,249	0,016	Phosphoglycerate mutase inhibitor
0,338	0,106	Rubredoxin-NAD <sup>+</sup> reductase inhibitor
0,282	0,052	Sulfite reductase inhibitor
0,319	0,089	Histidine kinase inhibitor
0,290	0,061	Indanol dehydrogenase inhibitor
0,271	0,043	Alcohol dehydrogenase [NAD(P) <sup>+</sup> ] inhibitor
0,247	0,020	Antineoplastic (glioblastoma multiforme)
0,390	0,165	Glutamyl endopeptidase II inhibitor
0,252	0,026	GABA C receptor antagonist
0,287	0,062	Transcription factor inhibitor
0,340	0,117	Spasmolytic, urinary
0,295	0,073	Cis-1,2-dihydro-1,2-dihydroxynaphthalene dehydrogenase inhibitor
0,291	0,069	Cytochrome-b5 reductase inhibitor
0,360	0,138	Glycerol-ether monooxygenase inhibitor
0,326	0,105	Aspartate-phenylpyruvate transaminase inhibitor
0,238	0,018	UDP-glucose-hexose-1-phosphate uridylyltransferase inhibitor
0,298	0,080	Leukotriene-B4 20-monooxygenase inhibitor
0,328	0,110	Apoptosis agonist
0,388	0,170	Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor
0,254	0,037	Aldehyde dehydrogenase (NADP <sup>+</sup> ) inhibitor
0,299	0,083	Nicotinate dehydrogenase inhibitor
0,341	0,125	Histamine release stimulant
0,288	0,072	Cyclomaltodextrinase inhibitor
0,230	0,017	Antineoplastic (glioma)
0,253	0,039	Interleukin 10 agonist
0,278	0,064	DNA synthesis inhibitor
0,309	0,096	Gluconate 5-dehydrogenase inhibitor
0,344	0,132	UDP-N-acetylglucosamine 4-epimerase inhibitor
0,312	0,101	CYP3A3 substrate
0,265	0,055	Pediculicide
0,335	0,125	Antihypoxic
0,269	0,062	Prolyl aminopeptidase inhibitor
0,242	0,035	3-Carboxyethylcatechol 2,3-dioxygenase inhibitor

## Додаток Г



3.9a

P <sub>a</sub>	P <sub>i</sub>	Прогнозована фармакологічна активність
0,767	0,007	Glyceryl-ether monoxygenase inhibitor
0,773	0,018	Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor
0,750	0,007	3-Hydroxybenzoate 6-monoxygenase inhibitor
0,695	0,007	(S)-6-hydroxynicotine oxidase inhibitor
0,682	0,009	Gamma-guanidinobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor
0,712	0,051	Cl-transporting ATPase inhibitor
0,653	0,008	Alcohol O-acetyltransferase inhibitor
0,644	0,004	Mannosyl-glycoprotein endo-beta-N-acetylglucosaminidase inhibitor
0,623	0,002	Antibacterial
0,604	0,004	Glycine-tRNA ligase inhibitor
0,603	0,004	Ferredoxin hydrogenase inhibitor
0,583	0,014	Antiinfective
0,598	0,029	2-Hydroxyquinoline 8-monoxygenase inhibitor
0,578	0,023	Aminobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor
0,550	0,004	Methylglutamate dehydrogenase inhibitor
0,546	0,002	Azobenzene reductase inhibitor
0,559	0,015	Nicotine dehydrogenase inhibitor
0,544	0,002	Maleate isomerase inhibitor
0,557	0,016	4-Hydroxyphenylacetate 3-monoxygenase inhibitor
0,547	0,009	Cyanoalanine nitrilase inhibitor
0,561	0,028	Superoxide dismutase inhibitor
0,537	0,005	Antineoplastic (non-small cell lung cancer)
0,530	0,026	Sulfur reductase inhibitor
0,519	0,022	Choline-phosphate cytidyltransferase inhibitor
0,502	0,028	Arylacetonitrilase inhibitor
0,534	0,061	Antineoplastic
0,473	0,004	Hexokinase inhibitor
0,486	0,021	Antimycobacterial
0,477	0,015	Antituberculosic
0,469	0,008	Coenzyme-B sulfoethylthiotransferase inhibitor
0,497	0,039	Peroxidase inhibitor
0,453	0,003	D-benzoylarginine-4-nitroanilide amidase inhibitor
0,477	0,044	Mucomembranous protector
0,437	0,016	Indanol dehydrogenase inhibitor
0,415	0,007	Antiviral (Influenza A)
0,431	0,024	Cholestanetriol 26-monoxygenase inhibitor
0,422	0,020	Glutathione dehydrogenase (ascorbate) inhibitor
0,385	0,004	Antihemorrhagic
0,409	0,029	Salicylate 1-monoxygenase inhibitor

0,392	0,028	Antiprotozoal (Amoeba)
0,365	0,002	Nucleotidase inhibitor
0,419	0,058	Kinase inhibitor
0,417	0,061	Apyrase inhibitor
0,378	0,027	Linoleoyl-CoA desaturase inhibitor
0,383	0,045	Antiprotozoal (Trypanosoma)
0,425	0,091	Antiviral (Picornavirus)
0,339	0,007	Dual specificity phosphatase 1 inhibitor
0,372	0,040	3-Cyanoalanine hydratase inhibitor
0,391	0,064	S-formylglutathione hydrolase inhibitor
0,393	0,081	Vasoprotector
0,429	0,118	Platelet aggregation stimulant
0,392	0,084	Benzoate-CoA ligase inhibitor
0,315	0,007	Lipoprotein lipase stimulant
0,303	0,003	Protein-tyrosine phosphatase beta inhibitor
0,315	0,022	(S)-3-hydroxyacid ester dehydrogenase inhibitor
0,315	0,023	Gly-X carboxypeptidase inhibitor
0,324	0,034	Tryptophan 2,3-dioxygenase inhibitor
0,339	0,050	2-Haloacid dehalogenase inhibitor
0,298	0,010	Transactivator transcription protein inhibitor
0,332	0,045	Antiviral (Poxvirus)
0,366	0,081	Feruloyl esterase inhibitor
0,291	0,019	Dual specificity phosphatase inhibitor
0,302	0,040	Urease inhibitor
0,316	0,054	Antibacterial
0,318	0,058	Venom exonuclease inhibitor
0,313	0,053	Glycerol-3-phosphate dehydrogenase inhibitor
0,279	0,024	Gentisate 1,2-dioxygenase inhibitor
0,279	0,032	Diuretic
0,248	0,003	Magnolysin inhibitor
0,268	0,024	Alcohol dehydrogenase (NADP+) inhibitor
0,298	0,054	Glyoxylate oxidase inhibitor
0,261	0,019	Alcohol dehydrogenase inhibitor
0,284	0,043	Crotonoyl-[acyl-carrier-protein] hydratase inhibitor
0,326	0,085	Calcium regulator
0,285	0,044	2-Hydroxy-3-oxoadipate synthase inhibitor
0,295	0,055	Alanine-tRNA ligase inhibitor
0,280	0,040	IgA-specific metalloendopeptidase inhibitor
0,246	0,011	Arylamine N-Acetyltransferase substrate
0,286	0,052	Analgesic stimulant
0,228	0,002	Autotaxin inhibitor
0,231	0,008	AICAR transformylase inhibitor
0,246	0,023	SULT1E1 substrate
0,296	0,073	4-Methoxybenzoate monooxygenase (O-demethylating) inhibitor
0,296	0,073	IgA-specific serine endopeptidase inhibitor
0,352	0,130	Oxidoreductase inhibitor
0,228	0,014	Purinergic P2X3 antagonist
0,231	0,024	Formate dehydrogenase inhibitor
0,245	0,038	Metallocoarboxypeptidase D inhibitor

0,249	0,043	CDP-4-dehydro-6-deoxyglucose reductase inhibitor
0,216	0,013	DNA intercalator
0,403	0,202	Membrane permeability inhibitor
0,250	0,052	Hemostatic
0,255	0,061	Lactose synthase inhibitor
0,216	0,024	Xanthine oxidase inhibitor
0,222	0,030	2,5-Dihydroxypyridine 5,6-dioxygenase inhibitor
0,240	0,048	Rhamnulose-1-phosphate aldolase inhibitor
0,268	0,082	Monodehydroascorbate reductase (NADH) inhibitor
0,269	0,084	Pyruvate decarboxylase inhibitor
0,284	0,100	Diuretic inhibitor
0,267	0,085	Transcription factor STAT3 inhibitor
0,203	0,027	L-galactonolactone oxidase inhibitor
0,252	0,081	Myosin ATPase inhibitor
0,244	0,077	Antipyretic
0,310	0,151	Platelet derived growth factor receptor kinase inhibitor
0,224	0,071	Shikimate O-hydroxycinnamoyltransferase inhibitor
0,310	0,157	Neuropeptide Y4 antagonist
0,219	0,066	Prunasin beta-glucosidase inhibitor
0,206	0,061	Antihematotoxic
0,263	0,119	Antiviral (Influenza)
0,202	0,059	L-glucuronate reductase inhibitor
0,241	0,103	4-Nitrophenylphosphatase inhibitor
0,206	0,070	Antiseptic
0,272	0,138	MAP3K5 inhibitor
0,224	0,091	Thiol oxidase inhibitor
0,214	0,083	Bisphosphoglycerate phosphatase inhibitor
0,217	0,088	Aryl-acylamidase inhibitor
0,210	0,085	2,3,4,5-Tetrahydropyridine-2,6-dicarboxylate N-succinyltransferase inhibitor
0,247	0,128	Phosphoinositide 5-phosphatase inhibitor
0,205	0,086	Anthelmintic
0,212	0,098	Hematopoietic
0,204	0,092	Glutaminase inhibitor
0,275	0,168	Muramoyltetrapeptide carboxypeptidase inhibitor
0,258	0,154	UGT2B12 substrate
0,223	0,129	Age-related macular degeneration treatment
0,215	0,132	Transcription factor STAT inhibitor
0,275	0,200	Thioredoxin inhibitor
0,246	0,185	Radiosensitizer
0,225	0,170	Membrane integrity antagonist
0,255	0,205	CF transmembrane conductance regulator agonist