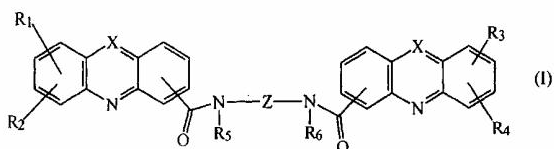


Винахід стосується сполук, корисних як антипухлинні агенти, їх виготовлення і фармацевтичних композицій, що містять їх.

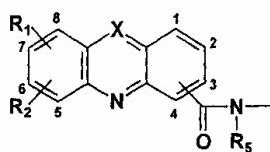
Відомо, що багато сполук, які зв'язуються з ДНК інтеркалюванням, мають клітинно-антипроліферативні властивості і виявляють in vivo антипухлинну дію, яка здійснюється, головним чином, через придушення топоізомераз. Наприклад, похідні акридину амсакрин (Issell, Cancer Оброб. Rev., 1980, 7, 73), асулакрин (Harvey et al., Eur. J. Cancer, 1991, 27, 1617) і акридинкарбоксамід (Finlay et al., Eur. J. Cancer, 1996, 32A, 708) є клінічними протираковими ліками або проходять клінічні випробування, а пов'язані з ними 9-азаакридини (феназини), згідно з повідомленнями, мають in vivo антипухлинні властивості на тваринних моделях (Rewcastle et al., J. Med. Спет., 1987, 30, 843).

Було встановлено, що ряд похідних біс(акридинкарбоксамід)у і біс(9-феназинкарбоксамід)у мають антипухлинні властивості. Винахід, таким чином, включає сполуку, яка є похідною біс(акридинкарбоксамід)у або біс(9-феназинкарбоксамід)у і формули (I):

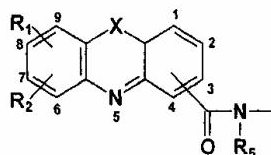


у якій кожна з X, які можуть бути однаковими або різними у цій молекулі, є -CH= або -N=; кожна з R₁-R₄, які можуть бути однаковими або різними, є H, C₁-C₄алкілом, OH, SH, NH₂, C₁-C₄алкоксиллом, арилом, арилоксиллом, NHR, N(R)₂, SR або SO₂R, де R - C₁-C₄алкіл, CF₃, NO₂ або галоген, або R₁ і R₂ разом з атомами карбону, з якими вони пов'язані, утворюють метилендіоксильну групу; кожна з R₅ і R₆, які можуть бути однаковими або різними, є H або C₁-C₄алкілом; Z - (CH₂)_n, (CH₂)_nO(CH₂)_n, (CH₂)_nN(R₇)(CH₂)_n, (CH₂)_nN(R₇)(CH₂)_nN(R₇)(CH₂)_n або (CH₂)_nN(CH₂CH₂)₂N(CH₂)_n, (CH₂)_n CONH(CH₂)_m або (CH₂)_nCONH(CH₂)_mNHCO(CH₂)_n, де R₇ - H або C₁-C₄алкіл, а n та m, які можуть бути однаковими або різними, є цілими від 1 до 4; або фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот або їх N-оксиди, за винятком сполук, у яких кожна X є N, кожна з R₁-R₆ є H, карбоксамідне угруповання приєднано до позиції 1 кожного феназиново-го кільця, а Z - (CH₂)₂NH(CH₂)₂, (CH₂)₃NH(CH₂)₃, (CH₂)₃N(CH₂CH₂)₂N(CH₂)₃, (CH₂)₂NH(CH₂)₂NH(CH₂)₂ або (CH₂)₃NH(CH₂)₂NH(CH₂)₃.

У формулі (I) нумерація кілець у кожному трициклічному хромофорі залежить від того, чи X є -CH= (похідні акридину) або -N= (похідні феназину). У кожному випадку нумерація у окремому трициклічному угрупованні, має вигляд:



(X is -CH=)



(X is -N=)

У формулі (I) замісники R₁, R₂ і R₃, R₄ можуть займати будь яку вільну позицію у кільці у їх відповідних трициклічних хромофорах. Отже, якщо у трициклічному угрупованні X - -CH=, то R₁ і R₂ або R₃ і R₄ можуть бути пов'язані з будь-якою вільною з позицій 1-8, незайнятою карбоксамідним угрупованням -C(=O)-N(R₅). У свою чергу карбоксамідне угруповання може бути приєднане до будь-якої з позицій 1-4 кільця, бажано, до позицій 1 або 4. Звичайно, коли у трициклічному хромофорі X - -CH=, одна з R₁ і R₂ або R₃ і R₄, якщо можливо, є воднем, а друга - воднем або замісником, визначеним вище для формули (I), пов'язаним з будь-якою з позицій 1 - 8 кільця, а карбоксамідне угруповання приєднано до позицій 1 або 4.

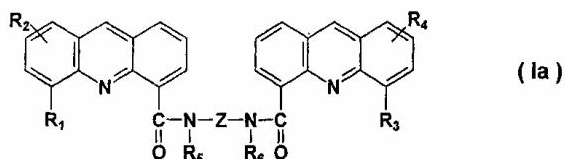
Якщо у трициклічному угрупованні X - -N=, R₁ і R₂ або R₃ і R₄ можуть бути приєднані до будь-якої з позицій 1-4 і 6-9 кільця, не зайнятої карбоксамідним угрупованням, зокрема до будь-якої з позицій 6-9. У свою чергу карбоксамідне угруповання може бути приєднане до будь-якої з позицій 1, 2, бажано, до позиції 1. Звичайно, коли у трициклічному хромофорі X - -N=, одна з R₁ і R₂ або R₃ і R₄, якщо можливо, є воднем, а друга - воднем або замісником, визначеним вище для формули (I), пов'язаним з будь-якою з позицій 1-4 або 6-9 кільця, особливо, 6-9, а карбоксамідне угруповання приєднано до позицій 1 або 4.

Якщо ліві і праві трициклічні хромофори у формулі (I) ідентичні, сполуки мають симетричну структуру. Якщо два хромофори відрізняються одним або більше замісниками, структура сполуки буде асиметричною.

Група C₁-C₄алкіл може бути лінійною або розгалуженою, прикладами можуть бути метил, етил, n-пропіл, i-пропіл, n-бутил, s-бутил або t-бутил. C₁-C₄алкоксильна група також може бути лінійною або

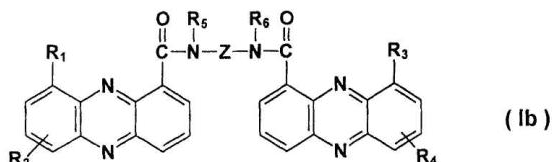
розгалуженою, прикладами можуть бути метокси-, етокси-, п-пропокси-, і-пропокси-, п-бутокси-, с-бутокси- або t-бутоксигрупа. Галогенами є, наприклад, фтор, хлор, бром або іод.

Одним з втілень винаходу є похідна біс(акридинкарбоксамід)у формули (Ia):



у якій кожна з R₁, R₃, які можуть бути однаковими або різними, є C₁-C₄алкоксилем, C₁-C₄алкілом або галогеном, кожна з R₂, R₄, які можуть бути однаковими або різними, є воднем, C₁-C₄алкоксилем, C₁-C₄алкілом або галогеном, а кожна з R₅, R₆ є H; або фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид.

Іншим втіленням винаходу є похідна біс(феназинкарбоксамід)у формули (Ib):



у якій кожна з R₁, R₃, які можуть бути однаковими або різними, є C₁-C₄алкоксилем, C₁-C₄алкілом або галогеном, кожна з R₂, R₄, які можуть бути однаковими або різними, є воднем, C₁-C₄алкоксилем, C₁-C₄алкілом або галогеном, а кожна з R₅, R₆ є H; або фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид.

Приклади сполук згідно з винаходом наведено у табл. 1 і визначено структурою заміщення. Усі сполуки є симетричними, тобто у них лівий хромофор ідентичний правому, тобто у формулі (I) R₁=R₃, а R₂=R₄.

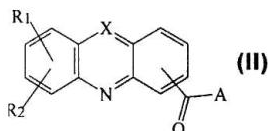
Таблиця I

№		R ₂ =R ₄	X	Z
1	1-Me	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
2	1-Cl	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
3	2-Me	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
4	2-Cl	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
5	3-Me	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
6	5-Me	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
7	5-Et	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
8	5-iPr	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
9	5-Ph	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
10	5-OMe	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
11	5-F	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
12	5-Cl	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
13	5-Br	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
14	5-CF ₃	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
15	6-OMe	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
16	6-F	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
17	6-Cl	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
18	6-Br	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
19	6-CF ₃	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
20	6-NMe ₂	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
21	7-Me	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
22	7-Et	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
23	7-iPr	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
24	7-tBu	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
25	7-Ph	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
26	7-OMe	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
27	7-F	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
28	7-Cl	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
29	7-Br	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
30	8-Me	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
31	8-Cl	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
32	5-Me	7-Me	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
33	H	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
34	H	H	-CH=	(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂
35	H	H	-CH=	(OH) ₂ ₃ NH(OH) ₂ ₃
36	H	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NpipN(CH ₂) ₃
37 [#]	H	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃

38	H	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
39 [#]	H	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
40	6-Me	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
41	6-Cl	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
42	7-Me	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
43	7-OMe		-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
44	7-Cl	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
45	8-Me	H	-N=	{CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
46	8-OMe	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
47	9-Me	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
48	9-Me	H	-N=	(CH ₂) ₃ NpipN(CH ₂) ₃
49	9-Me	H	-N=	(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂
50	9-OMe	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
51	9-OPh	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
52	9-F	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
53	9-Cl	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
54	9-NMe ₂	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
55	5-NMe ₂	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
56	7-NMe ₂	H	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
57	5-Me	8-Me	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
58	1-Me	5-Me	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
59	8-Cl	5-Me	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
60	1-Cl	5-Me	-CH=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
61	3-Me	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
62	3-Cl	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
63	2-Cl	H	-N=	(CH ₂) ₃ Nme(CH ₂) ₃
64	8-Cl	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
65	6-Me	9-Me	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
66	6-Cl	9-Me	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
67	4-Me	H	-N=	(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃
68	9-Me	H	-N=	(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₃
69	6-Me	9-Me	-N=	(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂
70	9-Me	H	-N=	(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₄ NH(CH ₂) ₃
71	5-Me	H	-CH=	(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂
72	H	H	-CH=	(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂
73	9-Me	H	-N=	(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₂
74	6-Cl	9-Me	-N=	(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂
74a	9-Me	H	-N=	(CH ₂) ₂ NMe(CH ₂) ₂ NMe(CH ₂) ₂
№	Хромофор		Z	хромофор
75	акридин-4-карбоксамц		(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃	феназин-1-карбоксамід
76	5-метилакридин-4- карбоксамід		(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃	9-метилфеназин-1- карбоксамід
77	феназин-1-карбоксамц		(CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃	9-метилфеназин-1- карбоксамід
78	5-метил карбоксамід	акридин-4-	(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂	9-метилфеназин-1- карбоксамід
79	акридин-4-карбоксамід		(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂	феназин-1-карбоксамід

- означає карбоксамід у позиції 2 акридину або феназину. У решті випадків карбоксамід знаходиться у позиції 4 акридину (X - -CH=) і у позиції 1 феназину (X - -N=).

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот і N-оксиди можна приготувати за допомогою процесу, який передбачає реакцію двох моль акридинкарбонової або 9-азаакридинкарбонової (феназинкарбонової) кислоти формули (II):



де R₁, R₂ та X визначено вище, а A-OH, Cl або N-імідазоліл, з одним моль біс(амін)у формули (III):



де R₁, R₂ та Z визначено вище,

з, за бажанням, подальшим перетворенням отриманої сполуки у її фармацевтичне прийнятну сіль приєднання кислоти або N-оксид. Цю реакцію з'єднання звичайно проводять у негідроксильному розчиннику, бажано, ТГФ при температурі від -10°C до 50°C.

Похідні сполуки (I) можна перетворити у фармацевтичне прийнятну сіль приєднання кислоти, а солі - у вільну сполуку звичайними способами. Наприклад, сіль приєднання кислоти можна приготувати введенням вільної основи у контакт з відповідною кількістю бажаної кислоти звичайним способом. Придатними можуть бути солі органічних і неорганічних кислот. Прикладами таких кислот є соляна, сіркова, фосфорна, оцтова, лимонна, оксалінова, малінова, саліцилова, малеїнова, фумарова, янтарна, аскорбінова, метансульфонова тощо. Залежно від структури і умов сполуки можуть утворювати багатокатіонні форми.

Сполуку формули (I) можна перетворити у іншу сполуку формули (i) звичайними способами. Наприклад, фторна група може бути заміщена аміно- або тіольною групою, що дасть, відповідно, аміно- або тіоетер; фенольна або тіольна група сполуки формули (I) може бути алкілована, що дасть, відповідно, етер або тіоетер; алкілюванням аміногрупи можна отримати N-ацетат, а нітрогрупа може бути відновлена до аміну. Ці реакції є звичайними в органічній хімії.

Сполуки формули (I) звичайними способами можна перетворити у відповідні N-оксиди, наприклад, розчиняючи їх у CH_2Cl_2 і обробляючи 2-(фенілсульфоніл)-3-фенілоксаридином протягом від 15хв. до 24год., бажано 1год., при температурі від 0 до 60°C, бажано 20°C.

Вільні основи можна регенерувати обробкою солі основою. Вільнобазові форми відрізняються від відповідних сольових форм певними фізичними властивостями, але з точки зору винаходу є еквівалентними.

Біс(аміни) загальної формули (III) є відомими сполуками, які можна придбати у продажу або приготувати способами, описаними у літературі. Прикладами таких сполук можуть бути $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2$, $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NMe}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ і $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$.

Заміщені акридинові кислоти формули II, де X - CH, а A - OH, можна приготувати за допомогою процесу, описаного у Atwell et al., J. Med. Chem., 1984, 27, 1481. Він передбачає Al/Hg-відновлення відповідних акридон-4-карбонових кислот формули IV з подальшим деоксидуванням за допомогою FeCl_3 або іншого слабого оксиданта згідно з схемою 1:

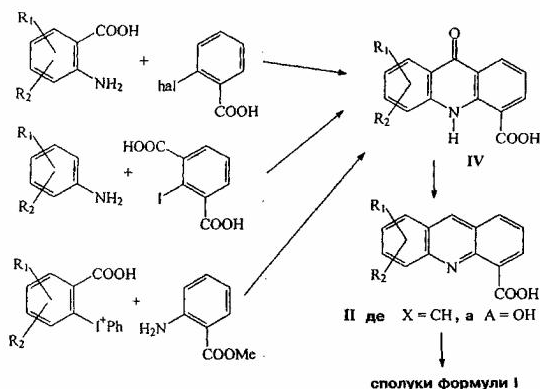
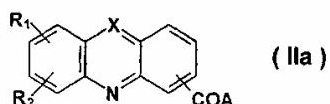


Схема 1

У свою чергу, акридон-4-карбонові кислоти формули IV можна приготувати різними відомими способами, включаючи з'єднання заміщених антранілінових кислот з галогенокислотами за Журданом-Ульманом, як це описано у Denny et al., J. Med. Chem., 1987, 30, 658, таке ж з'єднання іодізоталевої кислоти з заміщеними анілінами, як це описано у Rewcastle and Denny, Synthesis, 1985, 217, або реакцію заміщених карбонатів дифеніліодонія з заміщеними анілінами, як це описано у Rewcastle and Denny, Synthesis, 1985, 220, з подальшим циклізуванням дифеніламінодіацидів і моноестерів дифеніламіну, утворених за допомогою поліпарабанової кислоти або поліфенілового етера, для отримання акридонів. Реакція акридин-4-карбонових кислот формули II, у яких A - OH, з 1,1 еквівалентами 1,1'-карбонілдіімідазолу у ДМФ при 10-40°C протягом від 10хв. до 24год. дає відповідні імідазолідні похідні сполуки формули II, які можна відділити фільтруванням і увести у реакцію з 0,5 еквіваленту біс-аміну формули III, що дає бажані сполуки формули I.

Деякі заміщені акридин-4-карбонові кислоти формули (II) і їх похідні, які можуть бути проміжними сполуками при виготовленні сполук загальної формули (I), є новими. Відповідно, винахід включає сполуку формули (IIa):



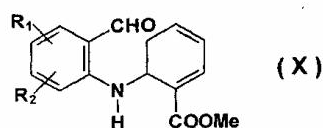
у якій X, R₁, R₂ визначено для формули (I), а A - OH, Cl, N-імідазоліл або OR, де R - розгалужені або нерозгалужені, насичені або ненасичені C₁-C₆алкіл або арил, за винятком сполук, у яких

(i) X-CH, A-OH, одна з R₁, R₂-H, друга - H, Cl, OMe або Me, а угруповання COA знаходиться у позиції 4 трициклічного хромофора, і

(ii) X-N, A-OH, одна з R₁, R₂-H, друга - H, Cl, OMe або Me, а угруповання COA знаходиться у позиції 1 трициклічного хромофора, і

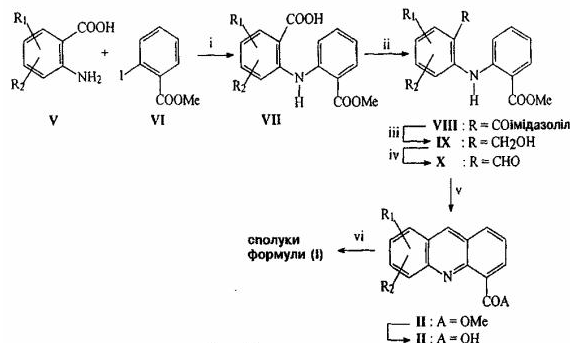
Ці нові сполуки формули (IIa) можна приготувати з застосуванням процесу, ілюстрованого схемою 2, наведеною далі.

Згідно з цим, винахід також включає процедуру приготування сполуки формули (IIa), яка передбачає циклізування сполуки формули (X):



у якій R₁, R₂ визначено вище. Циклізування звичайно здійснюють у кислому середовищі, використовуючи, наприклад, трифтороцтову кислоту, протягом 12 год. при температурі від 20 до 60°C.

Сполуки формули (X) можна приготувати за схемою 2:



У схемі 2 R₁, R₂ визначено вище для загальної формули (I). Заміщені дифеніламінокислоти (VII) утворено реакцією заміщених антранілінових кислот (V) з метил-2-галогенобензоатами (VI), звичайно іodobензоатом, у присутності каталізатора у полярному розчиннику, звичайно бутан-2,3-діолі. Цей процес описано у Rewcastle and Denny, Synth. Comm., 1987, 17, 309. Реакція заміщених дифеніламінокислот з 1,1'-карбонілдіімідазолом у полярному розчиннику, звичайно ТГФ, дає імідазоліли формули (VIII), які відновлюються in situ до спиртів формули (IX) надлишком відновлюючого агента на основі металу, наприклад, борогідрату натрію.

Окиснення спиртів твердим MnO₂ у полярному розчиннику, звичайно етилацетаті або ацетоні дає відповідні альдегіди формули (X), які циклізують, як відзначено вище, щоб отримати заміщені акридинові естери, тобто сполуки формули (II), у яких A-OMe. Ці естери можуть бути гідровані у лужному або кислому середовищі з утворенням відповідних кислот, тобто сполук формули (II), у яких A-OH. Вони у свою чергу можуть бути активовані реакцією з 1,1'-карбонілдіімідазолом у полярному розчиннику (бажано, сухому ДМФ), щоб отримати відповідну імідазолідні похідні, тобто сполуки формули (Ia), у яких A-N-імідазоліл, або обробкою тіонілхлоридом у інертному розчиннику, звичайно дихлоретані, що дає відповідні хлорангідриди кислоти, тобто сполуки формули (II), у яких A-Cl.

Ці проміжні сполуки можуть бути з'єднані з біс(амін)ами формули (III), як це описано вище, для отримання бажаних сполук загальної формули (I). З іншого боку, заміщені акридинові естери формули (II), де A-OMe, можуть реагувати безпосередньо з біс(амін)ами загальної формули III у полярному розчиннику, бажано етанолі або ізопропанолі, утворюючи сполуки загальної формули (I).

Феназинові кислоти, тобто сполуки формули II, де X-N, а A-OH, можна приготувати способами, наведеними у літературі. Див., наприклад, J. Mec. Chem., 1987, 30, 843; Synth. Сотт., 1987, 17, 1171; EP-A-172744; Chem. Abstr., 1986, 105, 97496p. їх можна перетворити у сполуки загальної формули I способами, описаними вище.

Подальші сполуки загальної формули (I) можна також приготувати способом, ілюстрованим схемою 3 (див. далі). Згідно з схемою 3, реакція сполук формули (II) (де A - імідазоліл) з монозахищеним аміном формули (XI) дає проміжну сполуку формули (XII). Видалення захисної групи R₈ дає аміни формули (XIII), які можна з'єднати з подальшим еквівалентом сполуки формули (II) (де A - імідазоліл) і отримати сполуки формули (I). У схемі 3 R₁-R₅, Z і R₆ визначено вище для формули (I), за винятком того, що R₇ може також бути BOC, тритилом, CO₂CF₃, або іншою придатною захищеною аміногрупою, а R₈-BOC, тритил, CO₂CF₃, або інша придатна захищена аміногрупа.

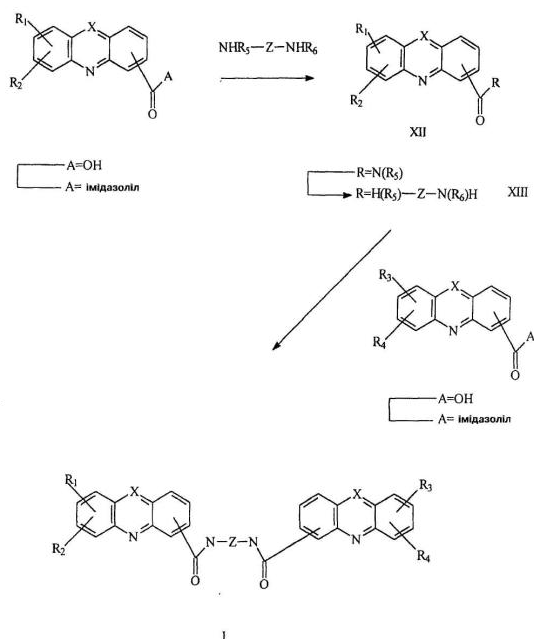


Схема 3

Біологічними тестами була підтверджена антипухлинна активність сполук формули (I) і їх солей і N-оксидів. Результати наведено у прикладі 78 (див. далі). Сполуки мають дуже малу токсичність і тому можуть використовуватись як антипухлинні агенти. Отже, пацієнта (людину або тварину), що страждає від пухлини, можна лікувати введенням сполуки формули (I) або її солі, або N-оксиду. Таким чином стає можливим поліпшити стан хворого на рак. Пухлини, які можна лікувати сполукою формули (I), включають пухлини легень і товстої кишки, меланому і пухлини центральної нервової системи.

Сполуки згідно з винаходом можна уводити у різних дозованих формах, наприклад, орально у вигляді таблеток, капсул, таблеток з цукровим або плівковим покриттям, рідких розчинів або суспензій, або парентерально, наприклад, внутрішньом'язово, внутрішньовенно або підшкірно, тобто ін'єкцією або інфузією.

Дозування залежить від багатьох факторів, включаючи вік, вагу і стан пацієнта, а також спосіб введення. Звичайно доза для кожного способу введення, коли уводять тільки одну сполуку згідно з винаходом, для дорослої людини становить від 50 mg/m^2 до 5 g/m^2 . Таку дозу можна уводити, наприклад, від 1 до 5 разів на день, у формі болюса - 3 рази на день, інфузією - кожні кілька годин, наприклад, кожні 3 год., з повторенням.

Сполуки формули (I), їх солі і N-оксиди можуть використовуватись у вигляді фармацевтичних або ветеринарних композицій. Таким чином, винахід включає фармацевтичні або ветеринарні композиції, до яких входять фармацевтично або ветеринарно прийнятний носій або розріджувач і, як активний інгредієнт, сполука формули (I), або її сіль або N-оксиди. Такі композиції готують звичайними способами і уводять у фармацевтично або ветеринарно прийнятній формі.

Наприклад, тверді форми для орального введення можуть містити разом з активною сполукою розріджувачі, наприклад, лактозу, декстрозу, сахарозу, целюлозу, кукурудзяний або картопляний крохмаль; змащувачі, наприклад, кварц, тальк, стеаринову кислоту, стеарат магнію або кальцію і/або поліетилєнглїколі; зв'язуючі агенти, наприклад, крохмаль, гуміарабіки, желатин, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу або полівінілпіролідон; дезінтегратори, наприклад, крохмаль, альгїнінова кислота, альгїнати або крохмальний гліколят натрію; спінювачі; забарвлювачі; підсолоджувачі; зволожуючі агенти, наприклад, лецитин, полісорбати, лаурилсульфати. Такі композиції можна виготовляти звичайними способами, наприклад, змішуванням, гранулюванням, таблетуванням, покриттям цукром або плівкою.

Рідкі дисперсії для орального введення можуть бути сиропами, емульсіями і суспензіями. У сиропі носіями можуть бути, наприклад, сахароза або сахароза з гліцеролем і/або манїтолом і/або сорбітолом. Зокрема, носієм у сиропі для пацієнтів-діабетиків може бути, наприклад, сорбітол, який метаболїзмом не перетворюється у глюкозу або перетворюється у дуже незначній кількості. Носіями у суспензіях і емульсіях можуть бути, наприклад, натуральна камідь, агар, альгїнат натрію, пектин, метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза або полівініловий спирт.

Суспензії або розчини для внутрішньовенних ін'єкцій разом з активною сполукою можуть містити фармацевтично прийнятний носій, наприклад, стерильну воду, оливкову олію, етилолеат, гліколі, наприклад, пропіленгліколь, і, за бажанням, відповідну кількість гідрохлориду іодокаїну. Звичайно сполуки формули (I) знаходяться у вигляді водного розчину гідрохлориду або інших фармацевтично прийнятних солей. Носієм у розчинах для внутрішньовенної ін'єкції або інфузії може бути стерильна вода для ін'єкцій.

Подальший опис містить приклади, що ілюструють винахід, з посиланням на супроводжуваче креслення, де

фіг.1 містить графік залежності об'єму пухлини (у мм³) від часу (у днях) затримки зростання клітин пухлини 38 товстої кишки *in vivo* у мишей (див. приклад 80).

Спектри ¹H ЯМР виміряно в розчинах, у позначеннях:

s - синглет, d - дублет, t - триплет, q - кватет, m - мультиплет, br - широкий.

Приклад 1. Приготування сполуки-22 табл.1 за схемою 1.

Суміш 2,92г (10ммоль) 2-іодізопталевої кислоти, 1,82г (15ммоль) етиланіліну, 1г CuCl, 12мл 2,3-бутандіолу і 10мл бензолу підігрівують і перемішують, дозволяючи бензолу випаритись. Коли внутрішня температура реакційної суміші досягне 100°C, додають 6мл N-етилморфоліну і перемішують суміш протягом ще 4год. при 120°C. Потім реакційну суміш розводять 0,5N NH₄OH (50мл), обробляють вугіллям і фільтрують через Celite. Підкислення соляною кислотою (2M) дає осад, який екстрагують у EtOAc (2x100мл). Підкислення концентрованою HCl і рекристалізація продукту дають 2,36г (83%) 2-[(4-етилфеніламіно)ізофталевої кислоти. Точка плавл. 194-195,4°C. ¹H ЯМР [CD₃)₂SO] δ 1,15(t, J=7,6 Гц, 3H, CH₃), 2,51(q, J=7,6 Гц, 2H, CH₂), 6,84(d, J=8,4 Гц, 2H, H-2' та H-6' або H-3' та H-5'), 6,97(t, J=7,7 Гц, 1H, H-5), 7,04(d, J=8,4 Гц, 2H, H-3' та H-5' або H-2' та H-6'), 7,92(d, J=7,6 Гц, 2H, H-4 та H-6), 9,65(br s, 1H, NH) і 12,90(brs, 2H, 2xCOOH). Аналіз C₁₆H₁₄NO₄: C, H, N.

Реакцію одержаної двоосновної кислоти (1,43г, 5ммоль) з 38г поліфосфорної кислоти проводять, підігрівуючи суміш протягом 2год. при 120°C. Охолоджену суміш вливають у киплячу воду (250мл), що призводить до утворення суспензії жовтого осаду. Осад відділяють фільтруванням і розчиняють у суміші 100мл MeOH і 100мл 1M NaOH, після чого нагрівають і фільтрують ще гарячою. Підкислення суміші льодяною оцтовою кислотою дає жовту тверду речовину, з якої рекристалізацією одержують 1,14г (89%) 7-етил-9-оксоакридин-4-карбонової кислоти. Точка плавл. (H₂O) 301°C (розклад.). ¹H ЯМР [CD₃)₂SO] δ 1,26(t, J=7,6 Гц, 3H, CH₃), 2,74(q, J=7,6 Гц, 2H, CH₂), 7,33(t, J=7,7 Гц, 1H, H-2), 7,64(dd, J=8,5, 2,1 Гц, 1H, H-6), 7,71(d, J=8,5 Гц, 1H, H-5), 6,97(t, J=7,7 Гц, 1H, H-5), 8,04(br s, 1H, H-8), 8,42(dd, J=7,5, 1,7 Гц, 1H, H-3), 8,52(dd, J=8,0, 1,7 Гц, 1H, H-1), 11,98(s, 1H, NH) і 13,85(br s, 1H, COOH). Аналіз C₁₆H₁₃NO₃: C, H, N.

Суспензію 1,00г (3,75ммоль) одержаної акридинової кислоти у 50%-му водному EtOH перемішують і підігрівують, потім додають достатню кількість тріетиламіну і отримують прозорий жовтий розчин. Шматочки алюмінієвої фольги (0,83г) амальгамують у розчині 3г HgCl₂ у EtOH і протягом 30 додають до сильно киплячого отриманого раніше розчину. Після завершення реакції, підтвердженого тонкошаровою хроматографією (ТШХ), реакційну суміш фільтрують і тверді компоненти промивають розчином КОН у водному EtOH. Фільтрат сильно підкислюють концентрованою HCl і обробляють FeCl₃ під зворотним холодильником протягом 45хв. Реакційну суміш концентрують під зниженим тиском і додають достатню кількість ацетату натрію до досягнення нейтрального pH. Після охолодження відбувається кристалізація продукту, який відфільтровують, а коричневу тверду речовину, що утворилась, рекристалізують і отримують 0,77 г (82%) 7-етилакридин-4-карбонової кислоти. Точка плавл. (ацетон) 210-211°C. ¹H ЯМР [CD₃)₂SO] δ 1,35(t, J=7,5 Гц, 3H, CH₃), 2,91(q, J=7,5 Гц, 2H, CH₂), 17,83(dd, J=8,3, 7,2 Гц, 1H, H-2), 7,97(dd, J=9,0, 1,9 Гц, 1H, H-6), 8,09(br s, 1H, H-8), 8,26(d, J=9,0 Гц, 1H, H-5), 8,54(dd, J=8,4, 1,2 Гц, 1H, H-1), 8,74(br d, J=7,0 Гц, 1H, H-3), 9,43(s, 1H, H-9), 17,09(br s, 1H, COOH). Аналіз C₁₆H₁₃NO₂: C, H, N.

0,30г (1,2ммоль) одержаної акридинової кислоти вводять у реакцію з 0,38г (2,39ммоль) CDI у сухому ДМФ (50мл) протягом 4 год. при 50°C. Під зниженим тиском видаляють ДМФ і одержане масло розчиняють у 20мл суміші петролейного етеру і CH₂Cl₂ (3:1). Після охолодження викристалізовується сирий імідазоліл, який використовують у подальшій реакції з'єднання. Цю реакцію здійснюють, розчиняючи 0,09г 3,3'-діаміно-IXI-метилдипропіламіну у 50мл ТГФ, охолоджуючи до 0°C водою з льодом і додаючи порціями одержаний сирий імідазоліл. Реакційну суміш залишають на ніч перемішуватись при кімнатній температурі, видаляють ТГФ і залишок розводять CH₂Cl₂ (100мл), який потім промивають 1M Na₂CO₃ (50мл). Шар CH₂Cl₂ висушують над Na₂SO₄, розчинник видаляють під зниженим тиском, а коричневе масло, що залишилось, очищують хроматографією на глиноземі (елюент - 0,5% MeOH у CH₂Cl₂), одержуючи 0,17г (47%) біс[(7-етилакридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламіну (22) у вигляді жовтого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,28(t, J=7,5 Гц, 6H, 2xCH₃), 2,03-2,11(m, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,40(s, 3H, NCH₃), 2,70(q, J=7,6 Гц, 4H, 2xCH₂CH₃), 2,79(t, J=7,4 Гц, 4H, 2xCH₂NCH₃), 3,74(q, J=6,2 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 7,46(br s, 2H, H-8), 7,48(dd, J = 8,9, 1,8 Гц, 2H, H-6), 7,56(dd, J = 8,3, 7,2 Гц, 2H, H-2), 7,89(d, J - 8,8 Гц, 2H, H-5), 7,98(dd, J = 8,3, 1,5 Гц, 2H, H-1), 8,51(s, 2H, H-9), 8,86 (dd, J = 7,1, 1,5 Гц, 2H, H-3), 11,80 (br t, J = 5,0 Гц, 2H, CONH). Мас-спектрографія високого розрізнення (MCBP) (FAB⁺) m/z, за розрахунком C₁₉H₄₂N₅O₂ 612,3339 (MH⁺), одержано 612,3333.

Приклад 2. Приготування сполуки 1 таблиці 1 за схемою 1.

Активування і з'єднання відомої (Atwell et al., J. Med. Chem. 1987, 30, 664) 1-метилакридин-4-карбонової кислоти дають біс[(1-метилакридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламін (1) у вигляді жовтого масла (91%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,02-2,09(m, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,38(s, 3H, NCH₃), 2,75(t, J = 7,5 Гц, 4H, 2xCH₂NCH₃), 2,80(d, J = 0,7 Гц, 6H, 2xCH₃), 3,73(q, J= 6,1 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 7,36(ddd, J = 8,2, 6,7, 0,9 Гц, 2H, H-6 або H-7), 7,43(dd, J= 7,6, 0,8 Гц, 2H, H-2), 7,66(ddd, J = 8,7, 6,7, 1,4 Гц, 2H, H-7 або H-6), 7,80(d, J == 8,0 Гц, 2H, H-5 або H-8), 7,99(dd, J = 8,7, 0,8 Гц, 2H, H-8абоH-5), 8,78(s, 2H, H-9), 8,80(d, J = 7,3 Гц, 2H, H-3) і 11,77(br t, J = 5,1 Гц, 2H, 2NH). Мас-спектрографія високого розрізнення (MCBP) (FAB⁺) m/z, за розрахунком C₃₇H₃₈N₅O₂ 584,3026 (MH⁺), одержано 584,3041. Анал. (C₃₇H₃₇N₅O₂•0,5H₂O) C, H, N.

Приклад 3. Приготування сполуки 2 таблиці 1 за схемою 1.

Активування і з'єднання відомої (Atwell et al., J. Med. Chem. 1987, 30, 664) 1-хлоракридин-4-карбонової кислоти дають біс[(1-хлоракридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламін (2) (83%). Точка плавл. (CHAr/п-гексан) 94-96°C. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,02-2,09(m, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,39(s, 3H, NCH₃), 2,79(t, J= 7,4 Гц, 4H, 2xCH₂NCH₃), 3,72(q, J = 6,1 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 7,31(ddd, J = 8,2, 6,7, 0,8 Гц, 2H, H-6 або H-7), 7,63(ddd, J = 8,7, 6,7, 1,3 Гц, 2H, H-7 або H-6), 7,67(d, J = 7,9 Гц, 2H, H-2), 7,74(br d, J = 8,0 Гц, 2H, H-5 або H-8), 7,91(br d,

J = 8,7 Гц, 2H, H-8 або H-5), 8,75(d, J = 8,0 Гц, 2H, H-3), 8,98(s, 2H, H-9), 11,45(br t, J = 4,8 Гц, 2H, 2xCONH). МСВР (FAB⁺) m/z за розрахунком для C₃₅H₃₂³⁵Cl₂N₅O₂ 624,1933 (MH⁺), одержано 624,1935. Анал. (C₃₅H₃₁Cl₂N₅O₂) C, H, N.

Приклад 4. Приготування сполуки 3 таблиці 1 за схемою 1.

Активування і з'єднання відомої (Atwell et al., J. Med. Chem. 1987, 30, 664) 2-метилакридин-4-карбонової кислоти дають біс[(2-метилакридин-4-карбоксамідо)-пропіл]метиламін (3) у вигляді жовтого масла (90%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,01-2,08 (m, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,38(s, 3H, NCH₃), 2,60(s, 3H, 2xCH₃), 2,73(t, J = 7,4 Гц, 4H, 2xCH₂NCH₃), 3,70-3,77(Гн, 4H, 2CH₂NH), 7,38(br t, J = 7,8 Гц, 2H, H-6 або H-7), 7,64 (ddd, J = 8,6, 6,9, 1,5 Гц, 2H, H-7 або H-6), 7,76(br s, 2H, H-1), 7,79(d, J = 8,3 Гц, 2H, H-5 або H-8), 8,00(d, J = 8,2 Гц, 2H, H-8 або H-5), 8,55(s, 2H, H-9), 8,76(d, J = 2,2 Гц, 2H, H-3) і 11,79(br t, J = 5,0 Гц, 2H, 2xCONH). МСВР (FAB⁺) m/z за розрахунком для C₃₇H₃₈N₅O₂ 584,3026 (MH⁺), одержано 584,3031. Анал. (C₃₇H₃₇N₅O₂) C, H, N.

Приклад 5. Приготування сполуки 4 таблиці 1 за схемою 1.

Активування і з'єднання відомої (Atwell et al, J. Med. Chem. 1987, 30, 664) 2-хлоракридин-4-карбонової кислоти дають біс[2-хлоракридин-4-карбоксамідо)-пропіл]метиламін (4) у вигляді жовтої твердої речовини (54%). Точка плавл. (CH₂Cl₂/n-гексан) 175,5-176,5°C. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,00-2,07(m, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,38(s, 3H, NCH₃), 2,75 (t, J=7,4 Гц, 4H, 2xCH₂NCH₃), 3,71 (q, J=6,2 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 7,42(ddd, J=8,3, 6,6, 0,9 Гц, 2H, H-6 або H-7), 7,68(ddd, J=8,7, 6,6, 1,3 Гц, 2H, H-7 або H-6), 7,74(br d, J=7,9 Гц, 2H, H-5 або H-8), 7,93-7,96(m, 4H, H-1 та H-8 або H-5), 8,49(s, 2H, H-9), 8,74 (d, J=2,5 Гц, 2H, H-3), 11,52 (br t, J=5,0 Гц, 2xNH), (FAB⁺) m/z за розрахунком для C₃₅H₃₂³⁵Cl₂N₅O₂ 624,1993 (MH⁺), одержано 624,1900. Анал. (C₃₅H₃₁Cl₂N₅O₂) C, H, N.

Приклад 6. Приготування сполуки 5 таблиці 1 за схемою 1.

Активування і з'єднання відомої (Atwell et al., J. Med. Chem. 1987, 30, 664) 3-метилакридин-4-карбонової кислоти з подальшими очищенням на глиноземі і хроматографією на силікагелі дають біс[3-метилакридин-4-карбоксамідо)пропіл] метиламін (5) у вигляді білої жовтої гумоподібної речовини (15%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,78-1,84(111, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,18(s, 3H, NCH₃), 2,48(s, 6H, 2xCH₃), 2,67(t, J = 6,5 Гц, 4H, 2xCH₂NCH₃), 3,56(q, J = 6,1 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 7,19(d, J = 8,6 Гц, 2H, H-1 або H-2), 7,33(ddd, J = 8,4, 6,6, 1,0 Гц, 2H, H-6 або H-7), 7,39 (br t, J = 5,3 Гц, 2H, 2xNH), 7,58(ddd, J = 8,8, 6,6, 1,4 Гц, 2H, H-7 або H-6), 7,66(d, J = 8,7 Гц, H-2 або H-1), 7,70 (br d, J = 7,9 Гц, 2H, H-5 або H-8), 7,94 (d, J = 8,6 Гц, 2H, H-8 або H-5) і 8,37 (s, 2H, H-9). МСВР (FAB⁺) m/z за розрахунком для C₃₇H₃₈N₅O₂ 584,3026 (MH⁺), одержано 584,3016.

Приклад 7. Приготування сполуки 6 таблиці 1 за схемою 1.

Активування і з'єднання відомої (Atwell et al., J. Med. Chem. 1987, 30, 664) 5-метилакридин-4-карбонової кислоти дають біс[(5-метилакридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламін (6) (53%) у вигляді жовтого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,61(s, 6H, 2xCH₃), 1,97-2,00(m, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,30(s, 3H, NCH₃), 2,58(t, J = 7,5 Гц, 4H, 2xCH₂NCH₃), 3,70(q, J = 6,5 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 7,37(dd, J = 8,5, 6,8 Гц, 2H, H-7), 7,57(br d, J = 6,7 Гц, 2H, H-8), 7,61(dd, J = 8,3, 7,2 Гц, 2H, H-2), 7,74(br d, J = 8,6 Гц, 2H, H-6), 8,03(dd, J = 8,4, 1,5 Гц, 2H, H-1), 8,69(s, 2H, H-9), 8,94(dd, J = 7,1, 1,5 Гц, 2H, H-3), 11,79(br t, J=5,1 Гц, 2H, 2xNH). МСВР (FAB⁺) m/z за розрахунком для C₃₇H₃₈N₅O₂ 584,3026 (MH⁺), одержано 584,3044.

Приклад 8. Приготування сполуки 7 таблиці 1 за схемою 1.

Відновлення, подібне до відомого (Rewcastle and Denny, Synthesis, 1985, 217), 5-етил-9-оксоакридон-4-карбонової кислоти дає 5-етилакридин-4-карбонову кислоту (79%). Точка плавл. (ацетон) 239-240,5°C. ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 1,43 (t, J = 7,5 Гц, 3H, CH₃), 3,27-3,38(m, 2H, CH₂ затемнено H₂O), 7,73(br t, J = 7,2 Гц, 1H, H-2), 7,87 (br t, J = 7,8 Гц, 1H, H-7), 7,93(br d, J = 6,6 Гц, 1H, H-1), 8,19(br d, J = 8,4 Гц, 1H, H-6), 8,57 (br d, J = 8,2 Гц, 1H, H-8), 8,76(br d, J = 6,9 Гц, 1H, H-3), 9,54(s, 1H, H-9) і 17,44(br s, 1, COOH). Анал. (C₁₆H₁₃NO₂) C, H, N.

Активування і з'єднання одержаної сполуки дають біс[(5-етилакридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламін (7) (57%) у вигляді жовтого масла. ¹H ЯМР [CDCl₃] δ 1,42(t, J = 7,5 Гц, 6H, 2xCH₃), 1,97-2,04(m, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,32(s, 3H, NCH₃), 2,61 (t, J = 7,4 Гц, 4H, 2xCH₂NCH₃), 3,24(q, J = 7,5 Гц, 4H, 2xCH₂CH₃), 3,69(q, J = 6,2 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 7,40(dd, J = 8,4, 6,8 Гц, 2H, H-7), 7,53(dd, J = 6,7 Гц, 1,0, 2H, H-6), 7,60(dd, J = 8,3, 7,1 Гц, 2H, H-2), 7,74(dd, J = 8,2, 1,0 Гц, 2H, H-8), 8,02(dd, J = 8,4, 1,5 Гц, 2H, H-1), 8,69(s, 2H, H-9), 8,93(dd, J = 7,1, 1,6 Гц, 2H, H-3) і 11,77 (br t, J = 5,5 Гц, 2xCONH). МСВР (FAB⁺) m/z за розрахунком для C₃₉H₄₂N₅O₂ 612,3339 (MH⁺), одержано 612,3343).

Приклад 9. Приготування сполуки 8 таблиці 1 за схемою 1.

Реакція 2-іодізофталінової кислоти і 2-ізопропіланіліну дають 2-[(2-ізопропіл)феніламіно]ізофталінової кислоти (38%). Точка плавл. (ЕЮАс/петролейний етер) 217-219°C. ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 1,25(d, J = 6,8 Гц, 6H, 2xCH₃), 3,22-3,29 (m, 1H, CH), 6,81(dd, J = 7,4, 1,8 Гц, 1H, H-3' або H-6'), 6,93(t, J = 7,7 Гц, 1H, H-2), 6,92-7,02(m, 2H, H-4' і H-5'), 7,26(dd, J = 7,1, 2,2 Гц, 1H, H-6' або H-3"), 7,90(d, J = 7,7 Гц, 2H, H-4 та H-6), 9,69 (s, 1H, NH), 12,93 (br s, 2H, 2xCOOH). Анал. (C₁₇H₁₇NO₄) C, H, N.

Циклізування цієї сполуки дає 5-ізопропіл-9-оксоакридон-4-карбонову кислоту (91%). Точка плавл. (H₂O) 304°C (розклад.). ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 1,42(d, J = 6,8 Гц, 6H, 2xCH₃), 3,29-3,41 (m, 1H, CH), 7,31-7,40(m, 2H, H-2 та H-7), 7,74(dd, J = 7,4, 1,2 Гц, 1H, H-6), 8,15(dd, J = 8,1, 1,2 Гц, 1H, H-8), 8,47(dd, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H, H-3), 8,53 (dd, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H, H-1), 12,48(s, 1H, NH), 14,07(br s, 1H, COOH). Анал. (O₁₇H₁₅NO₃·0,25H₂O): C, H, N.

Відновлення одержаної сполуки дає 5-ізопропілакридин-4-карбонову кислоту

(70%). Точка плавл. (ацетон) 238°C (розкл.). ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 1,45(d, J = 6,8 Гц, 6H, 2xCH₃), 3,94-4,05(m, 1H, CH), 7,75(dd, J = 8,4, 7,1 Гц, 1H, H-2 або H-7), 7,86(dd, J = 8,4, 7,1 Гц, 1H, H-7 або H-2), 7,95(br d, J = 6,9 Гц, 1H, H-6), 8,18 (dd, J = 8,4, 1,0 Гц, 1H, H-8), 8,55(dd, J = 8,4, 1,4 Гц, 1H, H-1), 8,75(dd, J = 7,1, 1,4 Гц, 1H, H-3), 9,52(s, 1H, H-9), 17,39 (br s, 1H, COOH). Анал. (C₁₇H₁₅NO₂) C, H, N.

Активування і циклізування одержаної сполуки дають біс[(5-ізопропілакридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламін (8) (70%) у вигляді піни. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,47(d, J = 7,0 Гц, 12H, 4xCH₃), 1,96-2,03(m, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,32(s, 3H, NCH₃), 2,59(t, J = 7,4 Гц, 4H, 2xCH₂NCH₃), 3,70(q, J = 7,1, 6,3 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 4,15-4,18(m, 2H, 2xCH), 7,53(dd, J = 8,4, 6,9 Гц, 2H, H-7), 7,63(dd, J = 8,3, 7,2 Гц, 2H, H-2), 7,67(br d, J = 6,6 Гц, 2H, H-6), 7,83(dd, J = 8,4, 1,1 Гц, 2H, H-8), 8,07(dd, J = 8,3, 1,5 Гц, 2H, H-1), 8,80(s, 2H, H-9), 8,95(dd, J = 7,1, 1,6 Гц, 2H, H-3), 11,80(br t, J = 5,6 Гц, 2NH). МСВР (FAB^+) m/z, розраховано для $\text{C}_{41}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_2$ 640,3652 (MH^+), одержано 640,3657. Анал. ($\text{C}_{41}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_2$) C, H, N.

Приклад 10. Приготування сполуки 9 таблиці 1 за схемою 1.

Активування і з'єднання відомої (Atwell et al., J. Med. Chem. 1987, 30, 664) 5-фенілакридин-4-карбонової кислоти дають біс[(5-фенілакридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламін (9) (64%) у вигляді жовтого масла. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,24-1,26(m, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,04(s, 3H, NCH₃), 2,06-2,10(br t, J = 7,7 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 3,13 (q, J = 7,0, 6,7 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 7,43-7,45(m, 2H, H-4'), 7,49-7,53(m, 4H, H-3' і H-5'), 7,59-7,67(m, 8 H, H-2, H-2', H-6', H-7), 7,75(dd, J = 6,7, 1,4 Гц, 2H, H-6), 7,99(dd, J = 8,5, 1,3 Гц, 2H, H-8), 8,09 (dd, J = 8,4, 1,5 Гц, 2H, H-1), 8,88(s, 2H, H-9), 8,94(dd, J = 7,2, 1,5 Гц, 2H, H-3), 11,06(br t, J = 6,0 Гц, 2NH). МСВР (FAB^+) m/z за розрахунком для $\text{C}_{47}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_2$ 708,3339 (MH^+), одержано 708,3345.

Приклад 11. Приготування сполуки 10 таблиці 1 за схемою 1.

Активування і з'єднання відомої (Atwell et al., J. Med. Chem. 1987, 30, 664) 5-метоксиакридин-4-карбонової кислоти дають біс[(5-метоксиакридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламін (10) (71%) у вигляді жовтого масла. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,99-2,06(m, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,38(s, 3 H, NCH₃), 2,72(t, J = 7,6 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 3,65(q, J = 7,0, 5,2 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 3,87(s, 6H, 2xOCH₃), 6,67 (dd, J = 6,5, 2,0 Гц, 2H, H-6), 7,10-7,16(m, 4H, H-7 і H-8), 7,54(dd, J = 8,2, 7,2 Гц, 2H, H-2), 7,86(dd, J = 8,4, 1,3 Гц, 2H, H-1), 8,36(s, 2H, H-9), 8,82(dd, J = 7,1, 1,5 Гц, 2H, H-3), 12,04(br t, J = 4,6 Гц, 2H, 2xCONH). МСВР (FAB^+) m/z, за розрахунком для $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_4$ 616,2924 (MH^+), одержано 616,2943.

Приклад 12: Приготування сполуки 11 таблиці 1 за схемою 1.

Відновлення відомої (Rewcastle and Denny, Synthesis, 1985, 217) 5-фтор-9-оксоакридин-4-карбонової кислоти дає 5-фторакридин-4-карбонову кислоту (90%)J. Точка плавл. ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$) 295-298°C (розкл.). ^1H ЯМР [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 7,74-7,80(m, 1H, ArH), 7,90-7,96(m, 2H, ArH), 8,19(d, J = 8,6 Гц, 1H, ArH), 8,61(dd, J = 8,6, 1,2 Гц, 1H, ArH), 8,81(dd, J = 7,0, 1,0 Гц, 1H, ArH), 9,65 (s, 1H, H-9). Анал. ($\text{C}_8\text{H}_5\text{FO}_2$) C, H, N, F.

Активування і з'єднання одержаної сполуки дають біс[(5-фторакридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламін (11) (96%). Точка плавл. (сіть HCl) 188°C (розкл.). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,06(quin, J = 7,2 Гц, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,38(s, 3H, CH₃), 2,73 (t, J = 7,6 Гц, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 3,72(q, J = 6,3 Гц, 4H, 2xCONH), 7,26(m, 4H, ArH), 7,56 (m, 2H, ArH), 7,59(dd, J = 8,4, 7,2 Гц, 2H, H-2), 7,99(dd, J = 8,4, 1,4 Гц, 2H, H-1), 8,64(d, J = 0,6 Гц, 2H, H-9), 8,93(dd, J = 7,1, 1,5 Гц, 2H, H-3), 11,61(t, J = 4,57 Гц, 2H, CONH).

Приклад 13. Приготування сполуки 12 таблиці 1 за схемою 1.

Активування і з'єднання відомої (Atwell et al., J. Med. Chem. 1987, 30, 664) 5-хлоракридин-4-карбонової кислоти дають біс[(5-хлоракридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламін (12) (62%) у вигляді жовтого масла. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,01-2,05 (m, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,33(s, 3H, NCH₃), 2,64(t, J = 7,5 Гц, 4H, 2xCH₂NOH₃), 3,72 (q, J = 6,4, Гц, 4H, 2xCH₂NH), 7,33(dd, J = 8,4, 7,3 Гц, 2H, H-7), 7,58(dd, J = 8,2, 7,2 Гц, 2H, H-2), 7,74-7,77(m, 4H, H-6 і H-8), 7,96(dd, J = 8,4, 1,5 Гц, 2H, H-1), 8,64(s, 2H, H-9), 8,91 (dd, J = 7,1, 1,5 Гц, 2H, H-3), 11,74(br t, J = 5,3 Гц, 2H, 2xNH). МСВР (FAB^+) m/z, за розрахунком для $\text{C}_{35}\text{H}_{32}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ 624,1933 (MH^+), одержано 624,1940.

Приклад 14. Приготування сполуки 13 таблиці 1 за схемою 1.

Відновлення відомої (Rewcastle and Denny, Synthesis, 1985, 217) 5-бром-9-оксоакридин-4-карбонової кислоти дає 3-бромакридин-4-карбонову кислоту (70%). Точка плавл. ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$) 327°C (розкл.). ^1H ЯМР [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 7,71 (dd, J = 8,3, 7,4 Гц, 2H, H-2), 7,94(dd, J = 8,4, 7,1 Гц, 1H, H-7), 8,40(dd, J = 8,7, 0,8 Гц, 1H, ArH), 8,50(dd, J = 7,3, 1,0 Гц, 1H, ArH), 8,64(dd, J = 8,3, 1,3 Гц, 1H, ArH), 8,85(dd, J = 7,1, 1,3 Гц, 1H, ArH), 9,66(s, 1H, H-9), 16,77(br s, 1H, COOH). Анал. ($\text{C}_8\text{H}_5\text{BrNO}_2$) C, H, N, Br.

Активування і з'єднання одержаної сполуки дають біс[(5-бромакридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламін (13) (80%). Точка плавл. (сіть HCl) 212-214°C. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,05(quin, J = 7,3 Гц, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,33(s, 3H, CH₃), 2,63 (t, J = 7,6 Гц, 4H, 2xCH₂NCH₃), 3,73(q, J = 6,7 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 7,28(dd, J = 8,2, 7,2 Гц, 2H, H-2), 7,57(dd, J = 8,4, 7,2 Гц, 2H, H-7), 7,81(dd, J = 8,5, 0,9 Гц, 2H, H-1), 7,91(m, 4H, ArH), 8,64(s, 2H, H-9), 8,90(dd, J = 7,1, 1,5Гц^2H, H-3), 11,72(t, J=5,6 Гц, 2H).

Приклад 15. Приготування сполуки 15 таблиці 1 за схемою 1.

Активування і з'єднання відомої (Atwell et al., J. Med. Chem. 1987, 30, 664) 6-метоксиакридин-4-карбонової кислоти дають біс[(6-метоксиакридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламін (15) (24%). Точка плавл. (сіть HCl) 204-206°C (розкл.). ^1H ЯМР [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 2,20 (m, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,85(d, J = 4,65 Гц, 3H, CH₃), 3,59-3,69(t, 8 H, 4xCH₂), 3,95(s, 6H, 2xOCH₃), 7,17(d, J = 8,9 Гц, 1H, ArH), 7,57(br s, 1H, ArH), 7,64(t, J = 7,7 Гц, 1H, H-2), 7,70(d, J = 0,8 Гц, 1 -H, H-5), 7,97(d, J = 8,35 Гц, 1H, ArH), 8,25(d, J = 8,35 Гц, 1H), 8,63 (d, J = 6,55 Гц, 1H, ArH), 9,11 (s, 1H, H-9), 10,74(br s, 1H, NH), 11,21 (br s, 2H, 2xCONH), 14,43 (br s, 1H, NH).

Приклад 16. Приготування сполуки 16 таблиці 1 за схемою 1.

Відновлення 6-фтор-9-оксоакридин-4-карбонової кислоти дає 6-фторакридин-4-карбонову кислоту (91%)J. Точка плавл. ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$) 268-270°C. ^1H ЯМР [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 7,76(td, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H, H-7), 7,86(td, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H, H-2), 8,21(dd, J = 10,6, 2,4 Гц, 1H, H-6), 8,45(dd, J = 9,3, 6,4 Гц, 1H, H-1), 8,58(dd, J = 8,4, 1,3 Гц, 1H, ArH), 8,77(dd, J = 7,1, 1,5 Гц, 1H, ArH), 9,60(s, 1H, H-9), 16,67(br s, 1 H, COOH).

Активування і з'єднання одержаної сполуки дають біс[(6-фторакридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламін (16) (57%). Точка плавл. (сіть HCl) 165,5°C (розкл.). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,04(quin, J = 7,1 Гц, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,39(s, 3H, CH₃), 2,72(t, J = 7,4 Гц, 6 H, 2xCH₂NCH₃), 3,45(q, J = 6,4 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 7,28

(ddd, J = 9,2, 8,0, 2,4 Гц, 2H, H-2), 7,62(dd, J = 8,35, 7,2 Гц, 2H, H-7), 7,69(dd, J = 7,6, 2,4 Гц, 2H, H-3), 7,89(dd, J = 9,2, 6,1 Гц, 2H, H-8), 8,05(dd, J = 8,3, 1,5 Гц, 2H, H-1), 8,74 (s, 2H, H-9), 8,95(dd, J = 7,2, 1,5 Гц, 2H, H-5), 11,57(t, J = 4,85 Гц, 2H, 2xCONH). Анал. (C₃₅H₃₁F₂N₅O₂·HCl·4H₂O) C, H, N,

Приклад 17. Приготування сполуки 17 таблиці за схемою 1.

Активування і з'єднання відомої (Atwell et al., J. Med. Chem. 1987, 30, 664) 6-хлоракридин-4-карбонової кислоти дають біс[(6-хлоракридин-4-карбоксамідо)-пропіл]метиламін (17) (76%). Точка плавл. (сіль HCl) 216-218°C. ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 2,17(quin, J = 6,9 Гц, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,87(d, J = 4,7 Гц, 3H, CH₃), 3,30(m, 4H, 2xCH₂), 3,63(t, 4H, 2xCH₂), 7,47(dd, J = 8,9, 2,0 Гц, 1H, ArH), 7,69(t, J = 7,7 Гц, 1H, ArH), 8,06(d, J = 9,0 Гц, 1H, H-8), 8,28(dd, J = 8,3, 1,3 Гц, 1H, ArH), 8,38(d, J = 1,7 Гц, 1H, H-5), 8,64(dd, J = 7,1, 1,3 Гц, 1H, ArH), 9,16(s, 1H, H-9), 10,17(br s, 1H, NH), 11,09(t, J = 5,7 Гц, 2H, 2xNH), 11,44(br s, 2H, 2xCONH).

Приклад 18. Приготування сполуки 21 таблиці за схемою 1.

Активування і з'єднання відомої (Atwell et al., J. Med. Chem. 1987, 30, 664) 7-метил-акридин-4-карбонової кислоти дають біс[(7-метилакридин-4-карбоксамідо)-пропіл]метиламін (21) (73%) у вигляді жовтого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,03-2,10(m, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,34(s, 6H, 2xCH₃), 2,39(s, 3H, NCH₃), 2,80(t, J = 7,6 Гц, 4H, 2xCH₂NCH₃), 3,73(q, J = 6,1 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 7,30(br s, 2H, H-8), 7,35 (dd, J = 8,8, 1,9 Гц, 2H, H-6), 7,55(dd, J = 8,4, 7,1 Гц, 2H, H-2), 7,77(d, J = 8,9 Гц, 2H, H-5), 7,92(dd, J = 8,4, 1,5 Гц, 2H, H-1), 8,36(s, 2H, H-9), 8,84(dd, J = 7,1, 1,5 Гц, 2H, H-3), 11,74(br t, J = 5,0 Гц, 2H, 2xCONH). MCBP (FAB⁺) m/z, за розрахунком для C₃₇H₃₈N₅O₂ 584,3026 (MH⁺), одержано 584,3043.

Приклад 19. Приготування сполуки 23 таблиці за схемою 1.

Реакція 2-іодізопфталінової кислоти і 4-ізопропіланіліну дає 2-[(4-ізопропіл)-феніламіно]ізофталінову кислоту (62%). Точка плавл. (ЕЮАс/петролейний етер) 208°C (розкл.). ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 1,16(d, J = 6,9 Гц, 6H, 2xCH₃), 2,78-2,82 (m, 1H, CH), 6,83(d, J = 8,4 Гц, 2H, H-2' і H-6' або H-3' і H-5'), 6,97(t, J = 7,7 Гц, 1H, H-5), 7,07(d, J = 8,5 Гц, 2H, H-3' і H-5' або H-2' і H-6'), 7,92(d, J = 7,7 Гц, 2H, H-4 і H-6), 9,66(br s, 1H, NH), 12,89 (br s, 2H, 2xCOOH). Анал. (C₁₇H₁₇NO₄) C, H, N.

Циклізування одержаної сполуки дає 7-ізопропіл-9-оксоакридин-4-карбонову кислоту (95%). Точка плавл. (H₂O/MeOH/DEA/AcOH) 289-291°C. ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 1,28(d, J = 6,9 Гц, 6H, 2xCH₃), 3,03-3,07(t, 1H, CH), 7,34(t, J = 7,7 Гц, 1H, H-2), 7,70(dd, J = 8,6, 1,6 Гц, 1H, H-6), 7,74(d, J = 8,5 Гц, 1H, H-5), 8,07(d, J = 1,6 Гц, H-8), 8,43(dd, J = 7,5, 1,6 Гц, 1H, H-3), 8,54(dd, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H, H-1), 11,93(s, 1H, NH), 13,80(br s, 1H, COOH). Анал. (C₁₇H₁₅NO₃·0,25H₂O) C, H, N.

Відновлення цієї сполуки дає 7-ізопропілакридин-4-карбонову кислоту (51%). Точка плавл. (ацетон) 186-187°C. ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 1,37(d, J = 6,9 Гц, 6H, 2xCH₃), 3,15-3,25(m, 1H, CH), 7,84(dd, J = 8,3, 7,2 Гц, 1H, H-2), 8,03(dd, J = 9,0, 1,8 Гц, 1H, H-6), 8,11(br s, 1H, H-8), 8,27(d, J = 9,0 Гц, 1H, H-5), 8,54(dd, J = 8,5, 1,0 Гц, 1H, H-1), 8,73(dd, J = 7,0, 1,2 Гц, 1H, H-3), 9,45(s, 1H, H-9), 17,10(br s, 1H COOH). Анал. (C₁₇H₁₅NO)₂ C, H, N.

Активування і з'єднання цієї сполуки дають біс[(7-ізопропілакридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламін (23) (73%) у вигляді жовтого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,33(d, J = 6,9 Гц, 12H, 4xCH₃), 2,04-2,08(m, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,38(s, 3H, NCH₃), 2,74(t, J = 7,4 Гц, 4H, 2xCH₂NCH₃), 3,03-3,06(m, 2H, 2xCH), 3,74(q, J = 6,2 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 7,58(dd, J = 8,3, 7,2 Гц, 2H, H-2), 7,60-7,66(m, 4H, H-6 і H-8), 8,01 (d, J = 9,5 Гц, 2H, H-5), 8,03(dd, J = 8,3, 1,5 Гц, 2H, H-1), 8,66(s, 2H, H-9), 8,88(dd, J = 7,2, 1,5 Гц, 2H, H-3), 11,85 (br t, J = 5,1 Гц, 2H, 2xNH). MCBP (FAB⁺) m/z, за розрахунком для C₄₁H₄₆N₅O₂ 640,3652 (MH⁺), одержано 640,3657.

Приклад 20. Приготування сполуки 24 таблиці за схемою 1.

Реакція 2-іодізопфталінової кислоти і 4-трет-бутиланіліну дає 2-[(4-трет-бутил)феніламіно]ізофталінову кислоту (93%). Точка плавл. (EtOAc/петролейний етер) 221-222°C. ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 1,24(s, 9 H, 3xCH₃), 6,84(d, J = 8,7 Гц, 2H, H-2' і H-6' або H-3' і H-5'), 6,99(t, J = 7,7 Гц, 1H, H-5), 7,21(d, J = 8,6 Гц, 2H, H-3' і H-5' або H-2' і H-6'), 7,93(d, J = 7,8 Гц, 2H, H-4 і H-6), 9,65(br s, 1H, NH) і 12,99 (br s, 2H, 2xCOOH). Анал. (C₁₈H₁₃NO₂) C, H, N.

Циклізування цієї сполуки дає 7-трет-бутил-9-оксоакридин-4-карбонову кислоту (79%). Точка плавл. (H₂O/MeOH) 326-327,5°C. ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 1,37(s, 9H, 3xCH₃), 7,34(t, J = 7,8 Гц, 1H, H-2), 7,74(d, J = 8,8 Гц, 1H, H-5), 7,88(dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H, H-6), 8,19(d, J = 2,4 Гц, 1H, H-8), 8,43(dd, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H, H-3), 8,53(dd, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H, H-1), 11,96(s, 1H, NH) і 13,85(br s, 1H, COOH)) Анал. (C₁₈H₁₇NO₃) C, H, N.

Відновлення одержаної сполуки дає 7-трет-бутилакридин-4-карбонову кислоту (62%). Точка плавл. (ацетон) 253-253,5°C. ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 1,46(s, 9H, 3xCH₃), 7,83(dd, J = 8,4, 7,1 Гц, 1H, H-2), 8,18(d, J = 1,7 Гц, 1H, H-8), 8,22(dd, J = 9,2, 2,0 Гц, 1H, H-6), 8,27(d, J = 9,2 Гц, 1H, H-5), 8,52(dd, J = 8,4, 1,2 Гц, 1H, H-1), 8,72(dd, J = 7,1, 1,2 Гц, 1H, H-3), 9,46(s, 1H, H-9) і 17,11(br s, 1 H, COOH)). Анал. (C₁₈H₁₇NO₂) C, H, N.

Активування і з'єднання одержаної сполуки дають біс[(7-трет-бутилакридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламін (24) (82%) у вигляді жовтого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,43(s, 18H, 6CH₃), 2,04-2,07(m, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,38(s, 3H, NCH₃), 2,72(t, J = 7,4 Гц, 4H, 2xCH₂NCH₃), 3,74(q, J = 6,8, 5,6 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 7,59(dd, J = 8,3, 7,2 Гц, 2H, H-2), 7,81(d, J = 2,1 Гц, 2H, H-8), 7,88(dd, J = 9,2, 2,1 Гц, 2H, H-6), 8,05(dd, J = 8,3, 1,4 Гц, 2H, H-1), 8,07(d, J = 9,3 Гц, 2H, H-5), 8,73(s, 2H, H-9), 8,89 (dd, J = 7,2, 1,5 Гц, 2H, H-3) і 11,87(br t, J = 5,1 Гц, 2H, 2x(CONH)). MCBP (FAB⁺) m/z за розрахунком для C₄₃H₅₀N₅O₂ 668,3965 (MH⁺), одержано 668,3963.

Приклад 21. Приготування сполуки 25 таблиці за схемою 1.

Відновлення відомої (Denpu et al., J. Med. Chem., 1987, 30, 658) 7-феніл-9-оксоакридин-4-карбонової кислоти дає 7-фенілакридин-4-карбонову кислоту (69%). Точка плавл. (ацетон) 239-241°C. ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 7,49(t, J = 7,3 Гц, 1H, H-4'), 7,60(t, J = 7,3 Гц, 2H, H-3' і H-5'), 7,86(dd, J = 8,4, 7,1 Гц, 1H, H-2), 7,96(d, J = 7,3 Гц, 2H, H-2' і H-6'), 8,43(br s, 2H, H-6 і H-8), 8,58(dd, J = 8,5, 1,2 Гц, 1H, H-1), 8,64 (br s, 1H, H-5), 8,74(br d, J = 7,1 Гц, 1H, H-3), 9,56(s, 1H, H-9), 16,93(br s, 1H, COOH). Анал. (C₂₀H₁₃NO₂) C, H, N.

Активування і з'єднання одержаної сполуки дають біс[(7-фенілакридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламін (25) (90%). Точка плавл. ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 162-163°C. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,07-2,14(m, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,42(s, 3H, NCH_3), 2,82 (t, J = 7,4 Гц, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3,77(q, J = 6,5, 5,6 Гц, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{NH}$), 7,40-7,52(m, 4H, H-2 і H-4' або H-3' і H-5'), 7,48-7,52(m, 4H, H-3' і H-5' або H-2 і H-4'), 7,63-7,65 (m, 4H, H-2' і H-6'), 7,82-7,84(m, 4H, H-6 і H-8), 7,87(dd, J = 8,4, 1,4 Гц, 2H, H-1), 7,97(d, J = 9,5 Гц, 2H, H-5), 8,54(s, 2H, H-9), 8,80(dd, J = 7,1, 1,5 Гц, 2H, H-3), 11,69 (br t, J = 5,2 Гц, 2H, 2NH). МСВР (FAB^+) m/z, за розрахунком для $\text{C}_{47}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_2$ 708,3339 (MH^+), одержано 708,3351.

Приклад 22. Приготування сполуки 26 таблиці 1 за схемою 1.

Активування і з'єднання відомої (Atwell et al., J. Med. Chem. 1987, 30, 664) 7-метоксіякридин-4-карбонової кислоти дають біс[(7-метоксіякридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламін (26) (93%) у вигляді жовтого масла. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,02-2,06(m, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,37(s, 3H, NCH_3), 2,74 (t, J = 7,4 Гц, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{NH}$), 3,72(q, J = 6,7, 5,6 Гц, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{NH}$), 3,88(s, 6H, OCH_3), 6,89(d, J = 2,7 Гц, 2H, H-8), 7,32(dd, J = 9,3, 2,7 Гц, 2H, H-6), 7,54(dd, J = 8,2, 7,2 Гц, 2H, H-2), 7,85 (d, J - 9,3 Гц, 2H, H-5), 7,94(dd, J = 8,4, 1,5 Гц, 2H, H-1), 8,44(s, 2H, H-9), 8,82(dd, J = 7,1, 1,5 Гц, 2H, H-3), 11,69(br t, J = 5,1 Гц, $2\times\text{CONH}$). МСВР (FAB^+) m/z, за розрахунком для $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_4$ 616,2924 (MH^+), одержано 616,2927.

Приклад 23. Приготування сполуки 27 таблиці 1 за схемою 1.

Відновлення відомої (Atwell et al., J. Med. Chem., 1987, 30, 658) 7-фтор-9-оксоакридин-4-карбонової кислоти дає 7-фторакридин-4-карбонову кислоту (95%). Точка плавл. ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$) 267-268°C. ^1H ЯМР [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 7,87(dd, J = 8,4, 7,0 Гц, 1H, H-2), 8,01(ddd, J = 9,5, 8,5, 2,3 Гц, 1H, H-6), 8,13(dd, J - 9,3, 2,8 Гц, 1H, H-8), 8,45(dd, J = 9,6, 5,3 Гц, 1H, H-5), 8,54(dd, J = 8,5, 1,3 Гц, 1H, H-1), 8,73(dd, J = 6,9, 1,4 Гц, 1H, H-3), 9,47(s, 1H, H-9), 16,53(brs, 1H, COOH). Анал. ($\text{Cl}_4\text{H}_8\text{FNO}_2$) C, H, N, F.

Активування і з'єднання одержаної сполуки дають біс[(7-фторакридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламіне (27) (57%). Точка плавл. (сіть HCl) 173,5°C (розкл.). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,04(quin, J = 7,07 Гц, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,73(t, J = 7,4 Гц, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3,73(q, J = 6,3 Гц, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{NH}$), 7,32(dd, J = 8,6, 2,7 Гц, 2H, H-8), 7,42(ddd, J = 9,4, 8,1, 2,7 Гц, 4H, H-6), 7,63(dd, J = 7,7, 7,2 Гц, 2H, H-2), 7,96(dd, J = 8,4, 1,5 Гц, 2H, H-5), 7,99(dd, J = 7,7, 1,5 Гц, 2H, H-1), 8,56 (s, 2H, H-9), 8,89(dd, J = 7,0, 1,5 Гц, 2H, H-3), 11,50(t, J = 4,95 Гц, 2H, $2\times\text{CONH}$).

Приклад 24. Приготування сполуки 28 таблиці 1 за схемою 1.

Активування і з'єднання відомої (Atwell et al., J. Med. Chem. 1987, 30, 664) 7-хлор-акридин-4-карбонової кислоти дають біс[(7-хлоракридин-4-карбоксамідо)-пропіл] метиламін (28) (75%) у вигляді жовтого масла. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,03-2,07(m, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,38(s, 3H, NCH_3), 2,75(t, J = 7,4 Гц, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,73(q, J = 6,1, Гц, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{NH}$), 7,45(dd, J = 9,2, 2,3 Гц, 2H, H-6), 7,63-7,67(m, 4H, H-2 і H-8), 7,84(d, J = 9,2 Гц, 2H, H-5), 7,99(dd, J = 8,4, 1,5 Гц, 2H, H-1), 8,48(s, 2H, H-9), 8,93(dd, J = 7,2, 1,5 Гц, 2H, H-3), -11,42(br t, J = 5,0 Гц, $2\times\text{CONH}$). МСВР (FAB^+) m/z за розрахунком для (MH^+) $\text{C}_{35}\text{H}_{32}^{35}\text{Cl}_2\text{M}_5\text{O}_2$ - 624,1933 одержано 624,1923.

Приклад 25. Приготування сполуки 29 таблиці 1 за схемою 1.

Відновлення 7-бром-9-оксоакридин-4-карбонової кислоти дає 7-бромакридин-4-карбонову кислоту (59%). Точка плавл. ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$) 304°C (розкл.). ^1H ЯМР [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 7,87(dd, J = 8,4, 7,2 Гц, 1H, H-2), 8,13(dd, J = 9,2, 2,2 Гц, 1H, H-6), 8,32 (d, J = 9,2 Гц, 1H, H-5), 8,56(dd, J = 8,5, 1,3 Гц, 1H, H-1), 8,66(d, J = 2,1 Гц, 1H, H-8), 8,74(dd, J = 7,1, 1,4 Гц, 1H, H-3), 9,48(s, 1H, H-9), 16,49(s, 1H, COOH). Анал. (CHgBrNO_2) C, H, N, Br.

Активування і з'єднання одержаної сполуки дають біс[(7-бромакридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламін (29) (25%). Точка плавл. (сіть HCl) 138-142°C. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,04(quin, J = 7,0 Гц, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,38(s, 3H, CH_3), 2,75(t, J = 7,4 Гц, 4H, $2\times\text{H}_2\text{NCH}_3$), 3,73(q, J = 6,3 Гц, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{NH}$), 7,55(dd, J - 9,1, 2,1 Гц, 2H, H-6), 7,66(dd, J = 8,3, 7,2 Гц, 2H, H-2), 7,76(d, J = 9,2 Гц, 2H, H-5), 7,83(d, J = 2,1 Гц, 2H, H-8), 7,99(dd, J = 8,2, 1,4 Гц, 2H, H-1), 8,46(s, 2H, H-9), 8,94(dd, J = 7,0, 1,5 Гц, 2H, H-3), 11,41 (t, J = 4,9 Гц, 2H, $2\times\text{CONH}$).

Приклад 26. Приготування сполуки 30 таблиці 1 за схемою 1.

Активування і з'єднання відомої (Atwell et al., J. Med. Chem. 1987, 30, 664) 8-метил-9-оксоакридин-4-карбонової кислоти дають біс[(8-метилакридин-4-карбоксамідо)-пропіл]-метиламін (30) у вигляді жовтого масла (61%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,03-2,10 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,39(s, 3H, NCH_3), 2,66(s, 6 H, $2\times\text{CH}_3$), 2,79(t, J = 7,5 Гц, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3,74(q, J = 6,2 Гц, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{NH}$), 7,09 (d, J = 6,9 Гц, 2H, H-5 або H-7), 7,49(dd, J = 8,8, 6,8 Гц, 2H, H-6), 7,62(dd, J = 8,4, 7,1 Гц, 2H, H-2), 7,83(d, J = 8,7 Гц, 2H, H-7 або H-5), 8,04(dd, J = 8,3, 1,5 Гц, 2H, H-1), 8,74(s, 2H, H-9), 8,91(dd, J = 7,1, 1,5 Гц, 2H, H-3) і 11,78(br t, J = 4,8 Гц, $2\times\text{CONH}$); МСВР (FAB^+) m/z за розрахунком для $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_2$, 584,3026 (MH^+), одержано 584,3033. Анал. ($\text{O}_{37}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_2\bullet 0,5\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Приклад 27. Приготування сполуки 31 таблиці 1 за схемою 1.

Активування і з'єднання хлоракридин-4-карбонової кислоти дають біс[(8-хлоракридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламін (31) у вигляді жовтого масла (88%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,04-2,10(171, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,40(s, 3H, NCH_3), 2,84(t, J = 7,4 Гц, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3,74(q, J = 6,1, Гц, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{NH}$), 7,10(dd, J = 7,3, 0,8 Гц, 2H, H-5 або H-7), 7,33(dd, J = 8,8, 7,3 Гц, 2H, H-2 або H-6), 7,65(dd, J = 8,3, 7,2 Гц, 2H, H-6 або H-2), 7,73(d, J = 8,7 Гц, 2H, H-7 або H-5), 8,06(dd, J = 8,8, 1,5 Гц, 2H, H-1), 8,86(s, 2H, H-9), 8,90(dd, J = 7,2, 1,5 Гц, 2H, H-3) і 11,36(br t, J = 5,0 Гц, 2H, $2\times\text{CONH}$); МСВР (FAB^+) m/z за розрахунком для $\text{C}_{35}\text{H}_{32}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$ 624,1933 (MH^+), одержано 624,1939. Анал. ($\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$) C, H, N.

Приклад 28. Приготування сполуки 37 таблиці 1 за схемою 1.

Активування і з'єднання акридин-2-карбонової кислоти дають біс-[(акридин-2-карбоксамідо)пропіл]метиламін (37) (60%). Точка плавл. (CH_2Cl_2 /петролейний етер) 199-200°C. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,85-1,91(m, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,36(s, 3H, NCH_3), 2,59(t, J = 6,2 Гц, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{NCH}_3$), 3,65(dd, J = 6,3, 5,9 Гц, 4H, $2\times\text{CONH}$), 7,41 (ddd, J = 8,4, 6,6, 1,0 Гц, 2H, H-6 або H-7), 7,64(br t, J = 5,3 Гц, 2H, $2\times\text{NH}$), 7,70(ddd, J = 8,9, 6,6, 1,4 Гц, 2H, H-7 або H-6), 7,75(d, J = 8,1 Гц, 2H, H-5 або H-8), 8,06(dd, J = 9,1, 1,9 Гц, 2H,

H-3), 8,13(dd, J = 8,9, 0,8 Гц, 2H, H-8 або H-5), 8,20(d, J = 9,1 Гц, 2H, H-4), 8,36(d, J = 1,9 Гц, 2H, H-1) і 8,52(s, 2H, H-9). МСВР (FAB⁺) m/z за розрахунком для C₃₅H₃₄N₅O₂ 556,2713 (MH⁺), одержано 556,2694. Анал. C₃₅H₃₃MnO₂ C, H, N.

Приклад 29. Приготування сполуки 33 таблиці 1 за схемою 2.

Розчин 10г (36,9ммоль) - метил-2-[N-(2-карбоксифеніл)аміно]бензоату (Rewcastle and Denny, Synth. Comm., 1987, 17, 309) у 200мл сухого ТГФ обробляють CDI (8,97г, 55,4ммоль). Реакційну суміш залишають перемішуватись при кімнатній температурі, протягом 1год., потім повільно додають до суспензії 7,00г NaBH₄ у H₂O (200мл) без відділення проміжного імідазоліду. Після завершення реакції (прибл. 30хвил., що перевіряють ТШХ), суміш гасять концентрованою HCl і розділяють між CH₂Cl₂ (200мл) і NaHCO₃ (200мл), після чого висушують над Na₂SO₄. Видалення розчинника і фільтрування залишка через пробку силікагеля, призначеного для флеш-хроматографії, у суміші петролейний ефір-EtOH (4:1) дають 7,85г (83%) метил-2-[N-(2-гідрокси-метил)феніламіно]бензоату. Темп. плавл. (CH₂Cl₂/петролейний етер) 69,0-71,0°C. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,93(brs, 1H, OH), 3,91(s, 3H, COOCH₃), 4,72(s, 2H, CH₂OH), 6,74(ddd, J = 8,0, 7,0, 1,1 Гц, 1H, H-5), 7,08-7,44(m, 6H, H-3,3',4,4',5,6'), 7,97(dd, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H, H-6), 9,59(br s, 1H, NH). Анал. C₁₅H₁₄NO₃: C, H, N.

Розчин 7,74г (30ммоль) одержаного спирту у 200мл ацетону з перемішуванням обробляють суспензією 10г MnO₂ при кімнатній температурі протягом 3 днів до повного поглинання вихідного матеріалу (перевіряють ТШХ). MnO₂ відфільтровують (Celite), під зниженим тиском видаляють ацетон, одержуючи 7,70г (100%) метил-2-[N-(2-форміл)феніламіно]бензоату у вигляді яскравожовтої твердої речовини. Зразок, кристалізований з EtOAc/петролейний етер, має точку плавл. 110,0-112,0°C. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,95(s, 3H, COOCH₃), 6,95-7,03(m, 2H, H-4',5'), 7,41-7,45(m, 2H, H-5',6'), 7,50(br d, J = 8,5 Гц, 1H, H-3 або H-6'), 7,61(br d, J = 8,2 Гц, 1H, H-6' або H-3), 7,65(dd, J=7,7, 1,7 Гц, 1H, H-3'), 8,01(dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H, H-6), 10,00(s, 1H, CHO), 11,26(brs, 1H, NH). Анал. C₁₅H₁₃NO₃: C, H, N.

210г (0,8ммоль) одержаного альдегіда вносять у двогорлову колбу, через яку потім пропускають N₂, і додають 10мл трифторцтової кислоти. Розчин перемішують протягом 15год. при кімнатній температурі у атмосфері азоту, під зниженим тиском видаляють трифторцтову кислоту і через колбу з щойно утвореним акридин-4-карбоксилатом метилу пропускають азот. Додають 35мл дегазованого розчину NaOH (2M) у водному EtOH (1:1), суміш перемішують протягом 3год. при 50°C у атмосфері азоту до отримання прозорого розчину і нейтралізують льодяним AcOH. Екстрагування EtAc (3x50мл), випаровування органічного шару і хроматографія залишку на силікагелі з елюентом EtAc/петролейний етер (1:4) дають 160мг (87%) акридин-4-карбонової кислоти. Точка плавл. (Me₂CO) 196-197°C. (Atwell et al., J. Med. Chem., 1987, 30, 664, зареєстрована точка плавл. 202-204°C).

На цій стадії залишок розводять CH₂Cl₂ і обережно нейтралізують розчин EtN₃, після чого під зниженим тиском видаляють розчинник і відфільтровують залишок через коротку колонку силікагеля для флеш-хроматографії у суміші EtOAc-петролейний етер (1:3), одержуючи чистий акридин-4-карбоксилат метилу у вигляді оранжевого масла.

¹H ЯМР [CDCl] δ 4,12(s, 3H, COOCH₃), 7,53-7,58(m, 2H, H-2 та H-6 або H-7), 7,79(ddd, J=8,8, 6,6, 1,4 Гц, 1H, H-7 або H-6), 8,00(dd, J=8,0, 1,0 Гц, 1H, H-1), 8,12-8,14(m, 2H, H-5,8), 8,30(dd, J=8,7, 0,9 Гц, 1H, H-3), 8,80(s, 1H, H-9).

Суспензію 4,00г (17,9ммоль) акридин-4-карбонової кислоти у 25мл ДМФ обробляють 3,49г (21,5ммоль) CDI і перемішують при 30°C протягом 2год. Після охолодження суміш розводять CH₂Cl₂, потім додають петролейний етер, щоб завершити осадження продукту, який збирають, промивають сумішшю петролейний етер-CH₂Cl₂ (4:1) і висушують, одержуючи 3,81г (78%) чутливого до вологи імідазолілу, який потім уводять у реакцію з N,N-біс(3-амінопропіл)метиламіном за процедурою, описаною вище. Продукт очищують хроматографією на глиноземі-90 з елюентом CH₂Cl₂/MeOH (20:1), що дає біс[(акридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламін (33) (88%) у вигляді піни. ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 9,06(s, 2H, H-9), 8,65(d J=7,1 Гц, 2H, H-3), 8,24(d, J=8,5 Гц, 2H, ArH), 8,00(t, J = 9,5 Гц, 4H, ArH), 7,8-7,6(t, 4H, ArH), 7,45(t, J = 7,5 Гц, 2H, ArH), 3,58(q, J = 6,2 Гц, 4H, 2xNHCH₂), 2,65(t, J = 7,0 Гц, 4H, 2xCH₂NCH₃), 2,29(s, 3H, CH₃), 1,91 (quint, J = 6,9 Гц, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂). Кристалізація з MeOH/EtOAc/HCl дає тригідрохлоридну сіль. Точка плавл. 168-170°C. Анал. C₃₅H₃₃N₅O₂•3HCl) C, H, N, Cl.

Приклад 30. Приготування сполуки 34 таблиці 1 за схемою 2.

Реакція імідазоліду акридин-4-карбонової кислоти з N,N-біс(2-аміноетил)аміном, з подальшою кристалізацією сирого продукту з MeOH/H₂O дають біс[2-(акридин-4-карбоксамідо)етил]амін (34) (84%). ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 11,57(t, J=5,0 Гц, 2H, 2xCONH), 8,80(s, 2H, H-9), 8,46(d, J = 7,1 Гц, 2H, H-3), 8,08(d, J = 8,4 Гц, 2H, ArH), 7,92 (d, J = 8,7 Гц, 2H, ArH), 7,79(d, J = 8,1 Гц, 2H, ArH), 7,55(t, J = 7,7 Гц, 2H, ArH), 7,41 (t, J = 7,6 Гц, 2H, ArH), 7,27(t, J = 7,4 Гц, 2H, ArH), 3,73(q, J = 5,5 Гц, 4H, 2xNHCH₂), 3,11(t, J = 5,6 Гц, 4H, CH₂NHCH₂). Кристалізація тригідрохлоридної солі з MeOH/EtOAc/HCl, Точка плавл. 182-184 °C. Анал. (C₃₂H₂₇N₅O₂•3HCl) C, H, N, Cl.

Приклад 31. Приготування сполуки 35 таблиці 1 за схемою 2.

Реакція імідазоліду акридин-4-карбонової кислоти з N,N-біс(3-амінопропіл)аміном з подальшим очищенням продукту хроматографією на глиноземі-90 , з елюентом CH₂Cl₂/MeOH (20:1), дають біс[3-(акридин-4-карбоксамідо)пропіл]амін (35) (80%) у вигляді масла. ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 11,40(t, J = 5,4 Гц, 2H, 2xCONH), 9,19(d, 2H, H-9), 8,71(d, J = 7,1 Гц, 2H, H-3), 8,32(d, J = 8,5 Гц, 2H, ArH), 8,18-8,00(t, 4H, ArH), 7,83-7,62 (m, 4H, ArH), 7,51(t, J = 7,5 Гц, 2H, ArH), 3,64(q, J = 6,0 Гц, 4H, 2xCONHCH₂), 2,86(t, J = 6,7 Гц, 4H, CH₂NHCH₂), 1,92(quint, J = 6,5 Гц, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂). Кристалізація з MeOH/EtOAc/HCl дає тригідрохлоридну сіль. Точка плавл. 171-173°C. Анал. (C₃₄H₃₁N₅O₂•2HCl•2H₂O) C, H, N, Cl.

Приклад 32. Приготування сполуки 36 таблиці 1 за схемою 2.

Реакція імідазоліду акридин-4-карбонової кислоти з 1,4-біс(3-амінопропіл)-піперазином і кристалізація сирого продукту з $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/i\text{Pr}_2\text{O}$, дають N^1 ,N-4-біс-[(акридин-4-карбоксамідо)пропіл]піперазин (36) (91%). ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 11,39(t, J = 5,2 Гц, 2H, 2xCONH), 9,33(s, 2H, H-9), 8,73(d, J = 7,0 Гц, 2H, H-3), 8,38(d, J = 8,5 Гц, 2H, ArH), 8,32-8,20(m, 4H, ArH), 7,97(t, J = 7,8 Гц, 2H, ArH), 7,82-7,63(t, 4H, ArH), 3,57(q, J = 6,0 Гц, 4H, 2xNHCH₂), 2,6-2,3(m, 12H, H-піперазин, 2xCH₂CH₂CH₂), 1,85(quint, J = 6,7 Гц, 4H, CH₂CH₂CH₂). Кристалізація з MeOH/EtOAc/HCl дає тетрахлоридну сіль. Точка плавл. 248-253°C. Анал. ($\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 4\text{HCl}$) C, H, N, Cl.

Приклад 33. Приготування сполуки 18 таблиці 1 за схемою 2.

Реакція 2-іодбензоату метилу і 4-бромантранілінової кислоти згідно з відомим способом (Rewcastle and Denny, Synth. Comm, 1987, 17, 309) дає 4-бром-2-[(2-метоксикарбонілфеніл)аміно]бензойну кислоту (70%). Точка плавл. (MeOH/H₂O) 218-219,5°C. ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 3,85(s, 3H, COOCH₃), 7,08-7,12(m, 2H, 2xArH), 7,50(d, J = 1,9 Гц, 1H, H-3), 7,57(d, J = 3,8 Гц, 3H, 2xArH), 7,84(d, J = 8,4 Гц, 1H, ArH), 7,93(d, J = 7,7 Гц, 1H, ArH), 10,80(s, 1H, NH), 13,33(brs, 1H, COOH). Анал. ($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrNO}_4$) C, H, N.

Утворення імідазоліду і його відновлення, як це описано вище дають сирий метил-2-{N-(5-бromo-2-гідроксиметил)феніламіно}бензоат (81%). ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 3,91(s, 3H, COOCH₃), 4,68(d, J = 4,8 Гц, 2H, CH₂), 6,79-6,84(m, 1H, ArH), 7,17-7,21(m, 2H, 2xArH), 7,25(d, J = 8,5 Гц, 1H, ArH), 7,40-7,43(m, 2H, ArH), 7,55(d, J = 1,8 Гц, 1H, H-6'), 9,66(s, 1H, NH). Окиснення одержаної сполуки дає 2-[N-(5'-бromo-2'-форміл)феніламіно]бензоат метилу (67% у дві стадії). Точка плавл. (MeOH/H₂O) 122-123°C. ^1H ЯМР $[(\text{CDCl}_3)_2\text{SO}]$ δ 3,95(s, 3H, CO₂CH₃), 7,05-7,11(m, 2H, ArH), 7,41-7,52(m, 2H, 2xArH), 7,58-7,62(m, 2H, 2xArH), 8,03(dd, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H, ArH), 9,93(s, 1H, CH), 11,33 (brs, 1H, NH). Анал. ($\text{C}_{15}\text{H}_8\text{BrNO}_3$) C, H, N.

Циклізування одержаної сполуки дає сирий 6-бромоакридин-4-карбоксилат метилу, який негайно гідрують, як це описано вище, і одержують 6-бромакридин-4-карбонову кислоту (100% у дві стадії). Точка плавл. (MeOH/H₂O) 283-285°C. ^1H ЯМР $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ δ 7,87(dd, J = 8,3, 7,15 Гц, 1H, H-2), 7,99(dd, J = 9,0, 1,9 Гц, 1H, H-7), 8,23(d, J = 9,1 Гц, 1H, H-8), 8,56(dd, J = 8,4, 1,4 Гц, 1H, H-1), 8,70(s, 1H, H-5), 8,73 (dd, J = 7,06, 1,4 Гц, H-4), 9,57 (s, 1H, H-9), 16,44(br s, 1H, COOH). Анал. ($\text{C}_{14}\text{H}_8\text{BrNO}_2$) C, H, N.

Активування і з'єднання одержаної сполуки дають біс[(6-бромоакридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламін (18) (91%). Точка плавл. (сіль HCl) 218-221°C. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,07(quin, J = 7,0 Гц, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,41 (s, 3 H, CH₃), 2,76(t, J = 7,4 Гц, 4H, 2xCH₂NCH₃), 3,75(q, J = 6,4 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 7,42(dd, J = 8,95, 1,8 Гц, 2H, ArH), 7,65(m, 4H, ArH), 8,03(dd, J = 8,4, 1,5 Гц, 2H, ArH), 8,25(d, J = 0,9 Гц, H-5), 8,67(s, 2H, H-9), 8,95(dd, J = 7,15, 1,5 Гц, 2H, ArH), 11,45(t, J = 5,0 Гц, 2H, CONH).

Приклад 34. Приготування сполуки 14 таблиці 1 за схемою 2.

Реакція 2-аміно-3-трифторометилбензойної кислоти і 2-іодбензоату метилу згідно з відомим способом (Rewcastle and Denny, Synth. Comm, 1987, 17, 309) дають 3-трифторметил-2-[(2-метоксикарбоніл)феніл)аміно]бензойну кислоту (51%). Точка плавл. (MeOH/H₂O) 113-115°C. ^1H ЯМР $[(\text{CDCl}_3)_2\text{SO}]$ δ 3,89 (s, 3H, CO₂CH₃), 6,35 (d, J = 8,5 Гц, 1H, ArH), 6,78(b, J = 7,5 Гц, 1H, ArH), 7,30(ddd, J = 7,8, 7,8, 1,6 Гц, 1H, ArH), 7,59(t, J = 7,8 Гц, 1H, ArH), 7,88(dd, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H, ArH), 8,03(d, J = 7,4 Гц, 1H, ArH), 8,07(d, J = 8,07 Гц, 1H, ArH), 9,49(s, 1H, NH), 13,15(brs, 1H, COOH). Анал. ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2$) C, H, N, F.

Утворення відповідного імідазоліду і його негайне відновлення, як це описано вище, дають сирий 2-[V-(2-гідроксиметил-6-трифторметил)феніламіно]бензоат метилу (100%) у вигляді масла. ^1H ЯМР $[(\text{CDCl}_3)_2\text{SO}]$ δ 3,94(s, 3H, CO₂CH₃), 4,50(d, J = 14,0 Гц, 1H, CH), 4,72(d, J = 14,0 Гц, 1H, CH), 6,18(dd, J = 8,6, 0,7 Гц, 1H, ArH), 6,72(ddd, J = 7,7, 7,5, 1,0 Гц, 1H, ArH), 7,23(ddd, J = 8,5, 7,1, 1,5 Гц, 1H, ArH), 7,46(t, J = 7,8 Гц, 1H, ArH), 7,70(d, J = 7,1 Гц, 1H, ArH), 7,83(d, J = 7,7 Гц, 1H, ArH), 7,98(dd, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H, ArH), 9,25 (s, 1H, NH). Окиснення одержаного сирого естеру дає 2-[N-(6-трифторометил-2-форміл)феніламіно]бензоат метилу (100%). Точка плавл. (MeOH/H₂O) 122-123°C. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,96(s, 3H, CO₂CH₃), 6,49(dd, J = 8,3, 0,8 Гц, 1H, ArH), 6,79 (td, J = 7,5, 1,0 Гц, 1H, ArH), 7,25 (ddd, J = 8,3, 6,5, 1,6 Гц, 1H, ArH), 7,50(t, J = 7,8 Гц, 1H, ArH), 7,9-8,01(171, 2H, 2xArH), 8,14(dd, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H, ArH), 9,71(br s, 1H, CHO), 10,09(s, 1H, NH). Анал. ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NO}_3$) C, H, N.

Циклізування одержаної сполуки з подальшим гідролізом, як це описано вище, дає 5-трифторметилакридин-4-карбонову кислоту (76%). Точка плавл. (MeOH/H₂O) 287-288,5°C. ^1H ЯМР δ 7,89-7,98(m, 2H, 2xArH), 8,55(d, J = 7,0 Гц, 1H, ArH), 8,65(td, J = 8,7, 1,3 Гц, 2H, 2xArH), 8,86(dd, J = 6,9, 1,4 Гц, 1H, ArH), 9,74(s, 1H, H-9), 16,13(brs, 1H, COOH). Анал. ($\text{C}_{18}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_4$) C, H, N.

Активування і з'єднання одержаної сполуки дають біс[(5-трифторметилакридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламін (14) (52%). Точка плавл. (EtOAc/MeOH) 231-233°C. ^1H ЯМР $[(\text{CDCl}_3)_2\text{SO}]$ δ 1,81(quin, J = 7,1 Гц, 4H, CH₂CH₂CH₂), 2,42(s, 3H, NCH₃), 2,44(t, J = 7,1 Гц, 4H, CH₂NH₃), 3,51(q, J = 6,8 Гц, 4H, NHCH₂CH₂), 7,73(q, J = 7,4 Гц, 4H, 4xArH), 8,24-8,29(m, 4H, 4xArH), 8,42(d, J = 8,1 Гц, 2H, ArH), 8,78(dd, J = 7,1, 1,5 Гц, 2H, ArH), 9,30(s, 2H, H-9), 10,97(t, J = 5,8 Гц, 2H, CONH). Анал. ($\text{C}_{37}\text{H}_{31}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 3\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) C, H, N).

Приклад 35. Приготування сполуки 19 таблиці 1 за схемою 2.

Реакція 4-трифторметилантранілінової кислоти і 2-іодбензоату метилу згідно з відомим способом (Rewcastle and Denny, Synth. Comm, 1987, 17, 309) дає 4-трифторметил-2-(2-метоксикарбонілфеніламіно)бензойну кислоту (43%). Точка плавл. (MeOH/H₂O) 206-207°C. ^1H ЯМР $[(\text{CDCl}_3)_2\text{SO}]$ δ 3,87(s, 3H, CO₂CH₃), 7,12(ddd, J = 8,0, 6,1, 2,1 Гц, 1H, H-5'), 7,23(dd, J = 8,3, 1,0 Гц, 1H, ArH), 7,55-7,62 (m, 3 H, 3xArH), 7,95(dd, J = 8,0, 1,3 Гц, 1H, ArH), 8,12(d, J = 8,2 Гц, 1H, ArH). Утворення відповідного імідазоліду і його негайне відновлення дають 2-[N-(5'-трифторметил-2'-гідроксиметил)феніламіно]бензоат метилу (86%). Точка плавл. (гексан) 86-87°C. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2,00(t, J = 5,6 Гц, 1H, OH), 3,92(s, 3H, CO₂CH₃), 4,78(d, J = 5,3 Гц, 2H, CH₂), 6,84 (td, J = 7,6, 1,1 Гц, 1H, ArH), 7,15(dd,

J = 8,6, 0,8 Гц, 1H, ArH), 7,31-7,39(m, 2H, 2xArH), 7,52(d, J = 7,7 Гц, 1H, ArH), 7,70(s, 1H, H-6'), 8,76(dd, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H, ArH), 9,72(s, 1H, NH).

Окиснення цієї сполуки, як це описано вище, дає 2-[N-(5'-трифторметил-2'-форміл)феніламіно]бензоат метилу (85%). Точка плавл. (MeOH/H₂O) 79,5-80,5°C. ¹H ЯМР [(CDCl₃)₂SO] δ 3,86 (s, 3H, CO₂CH₃), 7,20(ddd, J = 8,0, 6,2, 2,0 Гц, 1H, ArH), 7,34 (dd, J = 7,5, 0,8 Гц, 1H, ArH), 7,60-7,66(m, 3 H, 3xArH), 7,98(dd, J = 8,0, 1,4 Гц, 1H, ArH), 8,09(d, J = 8,0 Гц, 1H, ArH), 10,09(s, 1H, NH), 11,16(s, 1H, CHO).

Циклізування одержаної сполуки з подальшим негайним гідролізом сирого 6-трифторметилакридин-4-карбоксилату метилу дають 6-трифторметилакридин-4-карбонову кислоту (81%). Точка плавл. (MeOH/H₂O) 244-246°C. ¹H ЯМР [(CDCl₃)₂SO] δ 7,93(t, J = 7,9 Гц, 1H, H-3), 7,98(dd, J = 8,9, 1,5 Гц, 1H, ArH), 8,56(d, J = 8,8 Гц, 1H, ArH), 8,60(d, J = 8,5 Гц, 1H, ArH), 8,79(dd, J = 7,0, 1,1 Гц, 1H, ArH), 8,86(s, 1H, H-5), 9,66(s, 1H, H-9).

Активування і з'єднання одержаної сполуки дають біс[(6-трифторметилакридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламін (19) (60%). Точка плавл. (гексан) 169-171°C. ¹H ЯМР [(CDCl₃)₂SO] δ 1,89(quin, J = 6,6 Гц, 4H, CH₂CH₂CH₂), 2,28(s, 3 H, NCH₃), 2,66(t, J = 6,8 Гц, 4H, CH₂CH₂), 3,56(q, J = 6,1 Гц, 4H, NHCH₂CH₂), 7,60 (dd, J = 8,8, 1,5 Гц, 2H, H-7), 7,68 (dd, J = 8,3, 7,2 Гц, 2H, H-2), 8,14(d, J = 8,8 Гц, 2H, H-8), 8,23 (dd, J = 8,4, 1,4 Гц, 2H, ArH), 8,38(s, 2H, H-5), 8,55(dd, J = 7,2, 1,5 Гц, 2H, ArH), 9,13(s, 2H, H-9), 10,78(t, J = 5,5 Гц, 2H, CONH). Анал. (C₃₇H₃₁F₆N₅O₂•0,5H₂O) C, H, N.

Приклад 36. Приготування сполуки 32 таблиці 1 за схемою 2.

Реакція 2-аміно-3,5-диметилбензойної кислоти і іодбензоату метилу згідно з відомим способом (Rewcastle and Denny, SynCh. Comm., 1987, 17, 309) і очищення продукту на силікагелі з елюентом EtOAc/петролейний етер (1:4) дають 3,5-диметил-2-[(2-метоксикарбоніл)феніламіно]бензойну кислоту (73%). Точка плавл. (EtOAc/петролейний етер) 210-211,5°C. ¹H ЯМР [(CDCl₃)₂SO] δ 2,07(s, 3H, CH₃), 2,40(s, 3H, 3,97(s, 3H, COOCH₃), 6,40(dd, J = 8,3, 0,9 Гц, 1H, H-6'), 6,90-6,94(m, 1H, H-4'), 7,28-7,32(m, 2H, H-5' і H-4 або H-6), 8,00(d, J = 1,8 Гц, 1H, H-6 або H-4), 8,03(dd, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H, H-3'), 9,45(brs, 1H, NH).

Відновлення одержаної сполуки імідазолідом дає 2-[N-(4,6-диметил-2-гідроксиметил)феніламіно]бензоат метилу (86%). Точка плавл. (EtOAc/петролейний етер) 105-106°C. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,83(brs, 1H, OH), 2,13(s, 3H, CH₃), 2,36(s, 3H, CH₃), 3,92(s, 3H, COOCH₃), 4,51(d, J = 12,8 Гц, 1H, CH₂OH), 4,63(d, J = 12,8 Гц, 1H, CH₂OH), 6,22(d, J = 8,3 Гц, 1H, H-3), 6,65(brt, J = 7,6 Гц, 1H, H-5), 7,07(br s, 1H, H-3' або H-5'), 7,16(br s, 1H, H-5' або H-3'), 7,16-7,22(t, 1H, H-4), 7,95(dd, J = 8,0, 1,4 Гц, 1H, H-6), 9,01 (brs, 1H, NH).

Окиснення одержаної сполуки дає 2-[N-(4,6-диметил-2-форміл)феніламіно]бензоат метилу (95%). Точка плавл. (EtOAc/петролейний етер) 103-104°C. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,19(s, 3H, CH₃), 2,40(s, 3H, CH₃), 3,95(s, 3H, COOCH₃), 6,31(dd, J = 8,3, 0,8 Гц, 1H, H-3), 6,69-6,73(m, 1H, H-5), 7,20-7,24(m, 1H, H-4), 7,37(d, J = 1,6 Гц, 1H, H-3' або H-5'), 7,60 (d, J = 1,7 Гц, 1H, H-5' or H-3'), 7,97(dd, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H, H-6), 9,42(br s, 1H, NH), 10,14 (s, 1H, CHO).

Циклізування цієї сполуки дає сирий 5,7-диметилакридин-4-карбоксилат метилу (99%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,53(s, 3H, CH₃), 2,88(s, 3H, CH₃), 4,12(s, 3H, COOCH₃), 7,49(brs, 1H, H-6 або H-8), 7,52(dd, J = 8,5, 7,0 Гц, 1H, H-2), 7,57(br s, 1H, H-8 або H-6), 8,03(dd, J = 6,8, 1,4 Гц, 1H, H-1 або H-3), 8,05(dd, J = 8,5, 1,4 Гц, 1H, H-3 або H-1), 8,61 (s, 1H, H-9). Гідроліз одержаної сполуки дає 5,7-диметилакридин-4-карбонову кислоту (73%). Точка плавл. (MeOH/TEA/AcOH) 312-315°C. ¹H ЯМР [(CDCl₃)₂SO/NaOD] δ 2,49 [s, частково затемнено ДМСО, 3 H, CH₃), 7,39-7,45(m, 2H, H-1 і H-2), 7,49(brs, 1H, H-6 або H-8), 7,67(br s, 1H, H-8 або H-6), 7,85(dd, J = 7,7, 2,1 Гц, 1H, H-3) і 8,76(s, 1H, H-9). Анал. (C₁₆H₁₃NO₂) C, H, N.

Активування і з'єднання одержаної сполуки дають біс[(5,7-диметилакридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламін (32) у вигляді оранжевого масла (56%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,94-2,05(m, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,31(s, 3 H, NCH₃), 2,45(s, 6H, 2xCH₃), 2,58 (t, J = 7,4 Гц, 4H, 2xCH₂NCH₃), 2,70(s, 6H, 2xCH₃), 3,68(dd, J = 7,2, 5,7 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 7,32(br s, 2H, H-6 або H-8), 7,41 (br s, 2H, H-8 або H-6), 7,57(dd, J = 8,3, 7,2 Гц, 2H, H-2), 7,96(dd, J = 8,4, 1,4 Гц, 2H, H-1), 8,49(s, 2H, H-9), 8,89(dd, J = 7,2, 1,5 Гц, 2H, H-3) і 11,75(br t, J = 5,3 Гц, 2H, 2xCONH). МСВР (FAB⁺) m/z, за розрахунком для C₃₉H₄₂N₅O₅ 612,3339 (MH⁺), одержано 612,3330. Анал. (O₃₉H₄₁N₅O₂O•5H₂O) C, H, N.

Приклад 37. Приготування сполуки 20 таблиці 1.

0,52г (0,7ммоль) біс(6-фтор)тригідрохлориду (16) гріють у автоклаві разом з водним розчином диметиламіну (10мл) у MeOH (10мл) при 100°C протягом одного тижня. Розчинник і надлишок реагента випаровують під зниженим тиском, додають аміак і суміш екстрагують CH₂Cl₂. Випаровування і хроматографія залишка на глиноземі з градієнтним елюентом MeOH in CH₂Cl₂ дають біс[(6-диметиламіно)акридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламін (20) (84%). Точка плавл. (сіле HCl з MeOH/EtOAc) 100°C (розкл.). ¹H ЯМР (вільна база у CDCl₃) δ 2,03 (quin, J = 7,0 Гц, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,37 (s, 3H, NCH₃), 2,82(t, J = 7,6 Гц, 4H, 2xCH₂NCH₃), 2,85(s, 12H, 2xN(CH₃)₂), 3,73(q, J = 6,1 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 6,54(d, J = 2,2 Гц, 2H, H-5), 6,67(dd, J = 9,2, 2,4 Гц, 2H, H-7), 7,31(d, J = 9,2 Гц, 2H, H-8), 7,40(t, J = 7,6 Гц, 2H, H-2), 7,86(dd, J = 8,2, 1,6 Гц, 2H, H-1), 8,21(s, 2H, H-9), 8,81(dd, J = 7,2, 1,6 Гц, 2H, H-3), 12,15(t, J = 5,0 Гц, 2H, 2xCONH).

Приклад 38. Приготування сполуки 38 таблиці 1.

Суспензію 1,30г (5,8ммоль) феназин-1-карбонової кислоти (Rewcastle and Denny, Synth. Comm., 1987, 17, 1171) у 8мл ДМФ обробляють 1,1'-карбонілдіімідазолом (1,13г, 7,0ммоль), і суміш перемішують при 45°C протягом 30хв. Після охолодження суміш розводять сумішшю CH₂Cl₂/петролейний етер (1:1) до повного осадження сирого імідазоліду, який збирають, промивають петролейний етером і висушують. 1,33г, (4,85ммоль) сирого імідазоліду додають до льодяного розчину 0,35г (2,41ммоль) N,N-біс(3-амінопропіл)метиламіну у 15мл ТГФ і суміш перемішують при 20°C протягом 4год. Леткі компоненти видаляють під зниженим тиском і залишок розділяють між CH₂Cl₂ і водним Na₂CO₃. Органічний шар промивають водою, висушують і випаровують, залишок хроматографують на глиноземі-90 з елюентом

CH₂Cl₂/MeOH (20:1), кристалізують з EtOAc/iPr₂O, одержуючи 1,02г (63% з кислоти) біс[(феназин-1-карбоксамідо)пропіл]метиламіну (38). Точка плавл. 153-154°C. ¹H ЯМР [(CDCl₃)₂SO] δ 1,87 (quin, J = 6,5 Гц, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,27(s, 3H, CH₃), 2,62(t, J = 6,7 Гц, 4H, 2xCH₂CH₂), 3,53(q, J = 5,7 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 7,5-7,8(171, 4H, ArH), 7,8-8,1 (m, 6H, ArH), 8,16 (d, J = 8,6 Гц, 2H, ArH), 8,47(d, J = 6,9 Гц, 2H, ArH), 10,14(t, J = 5,0 Гц, 2H, 2xNH). Обробка MeOH/EtOAc/HCl (1 еквів.) дає моногідроклоридну сіль. Точка плавл. (MeOH/EtOAc) 233-235°C. Анал. (C₃₃H₃₁N₇O₂•HCl•O,5H₂O) C, H, N, Cl.

Приклад 39. Приготування сполуки 39 таблиці 1.

Активування і з'єднання феназин-2-карбонової кислоти, як це описано вище, дають біс[(феназин-2-карбоксамідо)пропіл]метиламін (39) у вигляді жовтої твердої речовини (88%). Точка плавл. 196-197,5°C. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,90-1,96(m, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,34(s, 3H, NCH₃), 2,64(t, J = 6,2 Гц, 4H, 2xCH₂NCH₃), 3,71 (q, J = 6,0 Гц, 2H, 2xCH₂NH), 7,66(ddd, J = 8,6, 6,6, 1,5 Гц, 2H, H-7 або H-8), 7,72(ddd, J = 8,7, 6,6, 1,5 Гц, 2H, H-8 або H-7), 7,99(ddd, J = 8,7, 1,3 Гц, 2H, H-6 або H-9), 8,12(ddd, J = 8,4, 1,3 Гц, 2H, H-9 або H-6), 8,16(m, 4H, H-4 і NH), 8,21(ddd, J = 9,1, 1,9 Гц, 2H, H-3) і 8,44 (d, J = 1,6 Гц, 2H, H-1). Анал. (C₃₃H₃₁N₇O₂) C, H, N МСВР (FAB⁺) m/z, за розрахунком для C₃₃H₃₂N₇O₂ 558,2617 (MH⁺), одержано 558,2599.

Приклад 40. Приготування сполуки 40 таблиці 1.

Активування і з'єднання відомої (Rewcastle et al., J. Med. Chem., 1987, 30, 843) 6-метилфеназин-1-карбонової кислоти, як це описано, дають біс[(6-метилфеназин-1-карбоксамідо)пропіл]метиламін (40) (47%). Точка плавл. (сіль HCl) 228-230°C (MeOH/EtOAc). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,06(quin, J = 6,9 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 2,39(s, 3H, NCH₃), 2,79(s, 6H, 2xArCH₃), 2,81 (t, J = 7,0 Гц, 4H, 2xCH₂NCH₃), 3,75(q, J = 6,1 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 7,42(t, J = 7,8 Гц, 2H, H-8), 7,61 (d, J = 8,8 Гц, 2H, 2xArH), 7,87(ddd, J = 8,5, 7,1 Гц, 4H, H-3, 2xArH), 8,27(ddd, J = 8,7, 1,5 Гц, 2H, H-4), 8,88(ddd, J = 7,0, 1,5 Гц, 2H, H-2), 10,93(brs, 2H, 2xCONH).

Приклад 41. Приготування сполуки 41 таблиці 1.

Активування і з'єднання відомої (Rewcastle et al., J. Med. Chem., 1987, 30, 843) 6-хлорфеназин-1-карбонової кислоти дають біс[(6-хлорфеназин-1-карбоксамідо)пропіл]метиламін (41) (56%). Точка плавл. (CH₂Cl₂/MeOH) 198-200°C. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,01-2,06(m, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,37(s, 3 H, NCH₃), 2,73(t, J = 7,2 Гц, 4H, 2xCH₂NCH₃), 3,72(q, J = 6,2 Гц, 2H, 2xCONH), 7,62(ddd, J = 8,7, 7,2 Гц, 2H, H-8), 7,74(ddd, J = 7,2, 1,2 Гц, 2H, H-7 або H-9), 7,91(ddd, J = 8,8, 1,2 Гц, 2H, H-9 або H-7), 7,93(ddd, J = 8,7, 7,1 Гц, 2H, H-3), 8,39(ddd, J = 8,7, 1,6 Гц, 2H, H-4), 8,88(ddd, J = 7,1, 1,6 Гц, 2H, H-2), 10,59(br t, J = 5,1 Гц, 2H, 2xCONH), МСВР (FAB⁺) m/z за розрахунком для C₃₃H₂₉Cl₂N₇O₄ 626,1838 (MH⁺), одержано 618,1840. Анал. (C₃₃H₂₉Cl₂N₇O₂) C, H, N, Cl.

Приклад 42. Приготування сполуки 42 таблиці 1.

Активування і з'єднання відомої (Rewcastle et al., J. Med. Chem., 1987, 30, 843) 7-метилфеназин-1-карбонової кислоти дають біс[(7-метилфеназин-1-карбоксамідо)пропіл]метиламін (42) (63%). Точка плавл. (сіль HCl) 213-215°C (MeOH/EtOAc). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,06(quin, J = 6,9 Гц, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,38(s, 3H, NCH₃), 2,44(s, 6H, 2xArCH₃), 2,79(t, J = 7,4 Гц, 4H, 2xCH₂NCH₃), 3,75(q, J = 6,2 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 7,40(ddd, J = 8,9, 1,6 Гц, 2H, H-8), 7,62(br s, 2H, H-6), 7,77(6, J = 8,9 Гц, 2H, H-9), 7,86(ddd, J = 8,5, 7,1 Гц, 2H, H-3), 8,22(ddd, J = 8,6, 1,5 Гц, 2H, H-4), 8,86(ddd, J = 7,2, 1,5 Гц, 2H, H-2), 10,85 (t, J = 4,9 Гц, 2H, 2xCONH). Анал. (C₃₅H₃₅N₇O₄•HCl) C, H, N, Cl.

Приклад 43. Приготування сполуки 43 таблиці 1.

Активування і з'єднання відомої (Rewcastle et al., J. Med. Chem., 1987, 30, 843) 7-метоксифеназин-1-карбонової кислоти дають біс[(7-метоксифеназин-1-карбоксамідо)пропіл]метиламін (43) (60%). Точка плавл. (сіль HCl) 225-229°C (MeOH/EtOAc). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,03(quin, J = 6,9 Гц, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,37(s, 3H, NCH₃), 2,74(t, J = 7,2 Гц, 4H, 2xCH₂NCH₃), 3,73(q, J = 6,3 Гц, 4H, 2xCONH), 3,93(s, 6H, 2xArOCH₃), 7,10(d, J = 2,7 Гц, 2H, H-6), 7,28(ddd, J = 9,1, 3,1 Гц, 2H, 2xArH), 7,78(d, J = 9,5 Гц, 2H, H-9), 7,83(ddd, J = 8,7, 1,5 Гц, 2H, H-8), 8,17(ddd, J = 8,6, 1,5 Гц, 2H, 2xArH), 8,81(J = 7,2, 1,5 Гц, 2H, H-2), 10,77(t, J = 4,6 Гц, 2H, 2xCONH). Анал. (C₃₅H₃₅N₇O₄•2HCl•3H₂O) C, H, N.

Приклад 44. Приготування сполуки 44 таблиці 1.

Активування і з'єднання відомої (Rewcastle et al., J. Med. Chem., 1987, 30, 843) 7-хлорфеназин-1-карбонової кислоти дають біс[(7-хлорфеназин-1-карбоксамідо)пропіл]метиламін (44) (71%). Точка плавл. (CH₂Cl₂/MeOH) 173-175°C. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,99-2,06(m, 4H, CH₂CH₂CH₂), 2,37(s, 3 H, NCH₃), 2,73(t, J = 7,2 Гц, 4H, CH₂NCH₃), 3,73(q, J = 6,5, 5,8 Гц, 2H, CH₂NH), 7,54(ddd, J = 9,3, 2,4 Гц, 2H, H-8), 7,84(d, J = 9,3 Гц, 2H, H-9), 7,90(d, J = 2,5 Гц, 2H, H-6), 7,92(ddd, J = 8,7, 7,1 Гц, 2H, H-3), 8,20(ddd, J = 8,7, 1,6 Гц, 2H, H-4), 8,88(ddd, J = 7,1, 1,5 Гц, 2H, H-2), 10,54(brt, J = 5,1 Гц, 2H, 2xCONH). МСВР (FAB⁺) m/z, за розрахунком для C₃₃H₂₉Cl₂N₇O₄ 626,1838 (MH⁺), одержано 618,1844. Анал. (C₃₃H₂₉Cl₂N₇O₂) C, H, N, Cl.

Приклад 45. Приготування сполуки 45 таблиці 1.

Активування і з'єднання відомої (Rewcastle and Denny, Synth. Comm., 1987, 17, 1171) 8-метилфеназин-1-карбонової кислоти дають біс[(8-метилфеназин-1-карбоксамідо)пропіл]метиламін (45) (76%). Точка плавл. (сіль HCl) 215°C (розкл.) (MeOH/EtOAc). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,16(quin, J = 6,6 Гц, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,52(s, 9H, NCH₃, 2xArCH₃), 2,93 (m, 4H, 2xCH₂NH), 3,76(q, J = 6,3 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 7,41 (d, J = 8,6 Гц, 2H, H-6), 7,77(br s, 2H, H-9), 7,86(ddd, J = 8,5, 7,1 Гц, 4H, H-3,7), 8,26(ddd, J = 8,6, 1,5 Гц, 2H, H-4), 8,87(ddd, J = 7,7, 1,5 Гц, 2H, H-2), 11,00(brs, 2H, 2xCONH).

Приклад 46. Приготування сполуки 46 таблиці 1.

Активування і з'єднання відомої (Rewcastle and Denny, Synth. Comm., 1987, 17, 1171) 8-метоксифеназин-1-карбонової кислоти дають біс[(8-метоксифеназин-1-карбоксамідо)пропіл] метиламін (46) (99%). Точка плавл. 182-186°C (розкл.) (MeOH/EtOAc). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,92(m, 4H, 2xCH₂), 2,30(s, 3H, NCH₃), 2,71 (m, 4H, 2xCH₂), 3,60(q, J = 6,1 Гц, 4H, 2xCONH), 3,85(s, 6H, 2xArOCH₃), 7,06(s, 2H, H-9), 7,19(ddd, J = 9,4, 2,4 Гц, 2H, H-7), 7,69(d, J = 9,4 Гц, 2H, H-6), 7,80(ddd, J = 8,6, 7,2 Гц, 2H, H-3), 8,11(ddd, J = 8,5, 1,4 Гц, 2H, H-4), 8,48(J = 7,1, 1,5 Гц, 2H, H-2), 10,39(t, J = 5,4 Гц, 2H, 2xCONH). Анал. (C₃₅H₃₅N₇O₄) C, H, N.

Приклад 47. Приготування сполуки 47 таблиці 1.

Активування і з'єднання відомої [Rewcastle et al., J. Med. Chem., 1987, 30, 843] 9-метилфеназин-1-карбонової кислоти дають біс[(9-метилфеназин-1-карбоксамідо)-пропіл]метиламін (47) (82%). Точка плавл. (сіль HCl) 262-264 °C (MeOH/EtOAc). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,99(quin, J = 7,3 Гц, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,32(s, 3H, NCH₃), 2,60(t, J = 7,4 Гц, 4H, 2xCH₂NCH₃), 2,79(s, 6 H, 2xArCH₃), 3,75(q, J = 6,7 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 7,56(d, J = 6,73 Гц, 2H, H-8), 7,65(dd, J = 8,7, 7,2 Гц, 2H, H-7), 7,89(dd, J = 8,7, 7,2 Гц, 2H, H-3), 7,97 (d, J = 8,6 Гц, 2H, H-6), 8,27(dd, J = 8,7, 1,5 Гц, 2H, H-4), 8,93(dd, J = 7,2, 1,5Гц, 2H, H-2), 10,94(br s, 2H, 2xCONH). Анал. (C₃₅H₃₅N₇O₂HCl) C, H, N, Cl.

Приклад 48 Приготування сполуки 48 таблиці 1.

Активування і з'єднання 9-метилфеназин-1-карбонової кислоти і подальше з'єднання з 1,4-біс(амінопропіл)піперазин дають сирий продукт, який розчиняють у MeOH/AcOH, обробляють вуглем/Celite'ом і фільтрують, потім підлучують Et₃N, одержуючи біс[(9-метилфеназин-1-карбоксамідо)пропіл]-1,4-піперазин (48) (45%) як вільну основу. Точка плавл. (MeOH) 252-253°C. ¹H ЯМР (гідрохлоридна сіль у D₂O) δ 2,07(quin, J = 7,5 Гц, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,89(s, 6H, 2xCH₃), 3,10(t, J = 7,0 Гц, 6H, 3xCH₂), 3,29(br s, 6H, 3xCH₂), 3,64(t, J = 6,7 Гц, 6H, 3xCH₃), 7,92-7,98(m, 4H, 4xArH), 8,11(dd, J = 9,6, 7,2 Гц, 2H, 2xArH), 8,15(d, J = 8,4 Гц, 2H, 2xArH), 8,45(dd, J = 8,7, 1,3 Гц, 2H, 2xArH), 8,69(dd, J = 7,1, 1,3 Гц, 2H, H-2). Анал. (C₃₈H₄₀N₈O₂•0,5H₂O) C, H, N.

Приклад 49. Приготування сполуки 49 таблиці 1.

Активування і з'єднання 9-метилфеназин-1-карбонової кислоти і подальше з'єднання з етилентріаміном дають сирий продукт, який розчиняють у MeOH/AcOH, обробляють вуглем/Celite'ом і фільтрують, після чого підлучують Et₃N, що дає біс[(9-метилфеназин-1-карбоксамідо)етил]-1,4-етилендіамін (49) (33%с). Точка плавл. (сіль HCl з MeOH/EtOAc) 281 °C (розкл.). ¹H ЯМР (гідрохлоридна сіль у D₂O) δ 2,89(s, 6H, 2xCH₃), 3,38(m, 8H, 4xCH₂), 3,90(q, J = 6,9 Гц, 4H, 2xCH₂), 7,90(m, 4H, 4xArH), 8,07(dd, J = 8,6, 7,2 Гц, 2H, H-3), 8,13(0, J = 8,2 Гц, 2H, 2xArH), 8,44(dd, J = 8,7, 1,4 Гц, 2H, 2xArH), 8,71 (dd, J = 7,1, 1,4 Гц, 2H, H-2). Анал. MCBP (FAB⁺) m/z, за розрахунком для C₃₄H₃₄N₈O₅ 586,61, одержано 587,29.

Приклад 50. Приготування сполуки 50 таблиці 1.

Активування і з'єднання відомої (Rewcastle et al., J. Med. Chem., 1987, 30, 843) 9-метоксифеназин-1-карбонової кислоти дають біс[(9-метоксифеназин-1-карбоксамідо)-пропіл]метиламін (50) (86%). Точка плавл. (CH₂Cl₂/MeOH) 220-222°C. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,99-2,05(m, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,39(s, 3 H, NCH₃), 2,73(t, J = 7,6 Гц, 4H, 2xCH₂NCH₃), 3,66(q, J = 6,0 Гц, 2H, 2xCH₂NH), 3,90(s, 6 H, OCH₃), 6,60(dd, J = 6,7, 1,9 Гц, 2H, H-6 або H-8), 7,32-7,38(m, 4H, H-7 і H-8 або H-6), 7,84(dd, J = 8,7, 7,2 Гц, 2H, H-3), 8,11(dd, J = 8,7, 1,5 Гц, 2H, H-4), 8,83(dd, J = 7,1, 1,5 Гц, 2H, H-2), 11,12(br t, J = 4,7 Гц, 2H, NH). MCBP (FAB⁺) m/z за розрахунком для C₃₅H₃₅N₇O₄ 618,2829 (MH⁺), одержано 618,2847. Анал. (C₃₅H₃₅N₇O₄) C, H, N.

Приклад 51. Приготування сполуки 51 таблиці 1.

Активування і з'єднання відомої (Atwell et al., Eur. Pat. Appl. EP 172744, Feb. 1986; Chem. Abstr., 1986, 105, 97496p)] 9-феноксифеназин-1-карбонової кислоти дають біс[(9-феноксифеназин-1-карбоксамідо)пропіл]метиламін (51) у вигляді оранжевого масла (51%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,69-1,73(m, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 1,97(s, 3H, NCH₃), 2,31 (t, J = 7,3 Гц, 4H, 2xCH₂NCH₃), 3,43(q, J = 6,4 Гц, 2H, 2xCH₂NH), 7,11-7,14(m, 6H, H-2¹, H-6' і H-6 або H-8), 7,18(t, J = 7,5 Гц, 2H, H-4'), 7,39 (t, J = 7,5 Гц, 4H, H-3' і H-5'), 7,69(dd, J = 8,7, 7,6 Гц, 2H, H-7), 7,89(dd, J = 8,7, 1,0 Гц, 2H, H-3, H-8 або H-6), 8,26(dd, J = 8,7, 1,5 Гц, 2H, H-4), 8,90(dd, J = 7,1, 1,5 Гц, 2H, H-2) і 10,98(br t, J = 5,2 Гц, 2H, 2xCONH); MCBP (FAB⁺) m/z, за розрахунком для C₄₅H₄₀N₇O₄ 742,3142 (MH⁺), одержано 742,3147.

Приклад 52. Приготування сполуки 52 таблиці 1.

Активування і з'єднання відомої (Rewcastle et al., Synth. Comm., 1987, 17, 1171) 9-фторфеназин-1-карбонової кислоти дають біс[(9-фторфеназин-1-карбоксамідо)пропіл]метиламін (52) (87%). Точка плавл. (CH₂Cl₂/MeOH) 186-187°C. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,00-2,04(m, 4H, CH₂CH₂CH₂), 2,36(s, 3H, NCH₃), 2,72(t, J = 7,4 Гц, 4H, CH₂NCH₃), 3,73(q, J = 6,2 Гц, 2H, CH₂NH), 7,30-7,35(m, 2H, H-7 або H-8), 7,54-7,60(m, 2H, H-8 або H-7), 7,84 (d, J = 9,0 Гц, 2H, H-6), 7,94(dd, J = 8,7, 7,0 Гц, 2H, H-3), 8,25(dd, J = 8,7, 1,5 Гц, 2H, H-4), 8,95(dd, J = 7,0, 1,5Гц, 2H, H-2), 10,94(br t, J = 5,0 Гц, 2H, 2xCONH). MCBP (FAB⁺) m/z, за розрахунком для C₃₃H₂₉F₂N₇O₄ 594,2429 (MH⁺), одержано 594,2403. Анал. (C₃₃H₂₉F₂N₇O₂•0,5H₂O) C, H, N.

Приклад 53. Приготування сполуки 53 таблиці 1.

Активування і з'єднання відомої (Rewcastle et al., J. Med. Chem., 1987, 30, 843) 9-хлорфеназин-1-карбонової кислоти дають біс[(9-хлорфеназин-1-карбоксамідо)пропіл] метиламін (53) (86%). Точка плавл. (CH₂Cl₂/MeOH) 169-171,5°C. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,99-2,03(m, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,32(s, 3H, NCH₃), 2,62(t, J = 7,4 Гц, 4H, 2xCH₂NCH₃), 3,70 (q, J = 6,2 Гц, 2H, CH₂NH), 7,64(dd, J = 8,8, 7,4 Гц, 2H, H-7), 7,80(dd, J = 7,2, 1,0Гц, 2H, H-6 або H-8), 7,95(dd, J = 8,7, 7,2 Гц, 2H, H-3), 8,01 (dd, J = 8,7, 1,0 Гц, 2H, H-8 або H-6), 8,27(dd, J = 8,7, 1,5 Гц, 2H, H-4), 8,99(dd, J = 7,2, 1,5 Гц, 2H, H-2), 10,94(br t, J = 5,0 Гц, 2H, 2xCONH). MCBP (FAB⁺) m/z, за розрахунком для C₃₃H₂₉Cl₂N₇O₄ 626,1838 (MH⁺), одержано 618,1848. Анал. (C₃₃H₂₉Cl₂N₇O₂) C, H, N.

Приклад 54. Приготування сполуки 54 таблиці 1.

Розчин 200мг (0,8ммоль) 9-фторфеназин-1-карбонової кислоти (Rewcastle et al., J. Synth Comm, 1987, 17, 1171) у 20мл 490%-го водного Me₂NH гріють у автоклаві при 100°C протягом 3год. Утворений яскраво-пурпуровий розчин розводять водою і нейтралізують AcOH. Цей розчин екстрагують CHCl₃ (3x50мл) до екстрагування кольору, органічний шар промивають водою (1x150мл), висушують над Na₂SO₄ і під зниженим тиском видалають розчинник. Отриману пурпурову тверду речовину розчиняють у мінімальній кількості CH₂Cl₂ додають петролейний етер до початку кристалізації, одержуючи 9-(диметиламіно)феназин-1-карбонову кислоту у вигляді пурпурових голок (210г, 95%). Точка плавл. 186-187,5°C. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3,16[s, 6H, N(CH₃)₂], 7,26(dd, J = 6,8, 1,8 Гц, 1H, H-6 або H-8), 7,81-7,88(m, 2H, H-7 і H-8 або H-6), 8,01(dd, J =

8,7, 7,0 Гц, 1H, H-3), 8,48(dd, J = 8,7, 1,2 Гц, 1H, H-4) і 8,91(dd, J = 7,0, 1,3 Гц, 1H, H-2). Анал. (C₁₅H₁₃N₃O₂) C, H, N.

Активування і з'єднання цієї сполуки дають біс[[(9-диметиламіно)феназин-1-карбоксамідо)пропіл]метиламін (54) у вигляді червоно-пурпурового масла (78%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,91-2,00(m, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,29(s, 3H, NCH₃), 2,57(t, J = 7,3 Гц, 4H, CH₂NCH₃), 3,05(s, 12H, 2xN(CH₃)₂), 3,68(q, J = 6,5 Гц, 2H, CH₂NH), 7,07(dd, J = 7,2, 1,3 Гц, 2H, H-6 або H-8), 7,65(dd, J = 8,7, 7,3 Гц, 2H, H-7), 7,70(dd, J = 8,7, 1,3 Гц, 2H, H-8 або H-6), 7,90(dd, J = 8,6, 7,1 Гц, 2H, H-3), 8,27(dd, J = 8,6; 1,4 Гц, 2H, H-4), 8,87(dd, J = 7,1, 1,4 Гц, 2H, H-2) і 10,99(br t, J = 5,1 Гц, 2H, 2xCONH); МСВР (FAB⁺) m/z, за розрахунком для C₃₇H₄₂N₉O₂ 644,3461 (M⁺), одержано 644,3485.

Приклад 55. Приготування сполуки 55 таблиці 1.

Біс(5-фторидний) аналог (11) гріють при 100°C з надлишком 40%-го водного диметиламін/MeOH протягом 8 тижнів під тиском. Розчинники видаляють випаровуванням, а залишок хроматографують на глиноземі, одержуючи біс[3-(5-(диметиламіно)акридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламін (55) (60%) у вигляді піни. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,97(quin, J = 7,3 Гц, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,30(s, 3H, NCH₃), 2,59(t, J = 7,3 Гц, 4H, CH₂N(CH₃)CH₂), 3,01(s, 12H, 2xN(CH₃)₂), 3,68(q, J = 6,7 Гц, 4H, 2xCONH), 7,12(dd, J = 7,2, 0,9 Гц, 2H, H-6), 7,39(dd, J = 8,4, 7,3 Гц, 2H, H-7), 7,51(dd, J = 8,2, 0,8 Гц, 2H, H-8), 7,62(dd, J = 8,3, 7,2 Гц, 2H, H-2), 8,04(dd, J = 8,4, 1,4 Гц, 2H, H-1), 8,70(s, 2H, H-9), 8,91(dd, J = 7,1, 1,5 Гц, 2H, H-3), 11,94(br s, 2H, 2xCONH). Анал. (C₃₉H₄₃N₇O₂•H₂O) C, H, N.

Приклад 56. Приготування сполуки 56 таблиці 1.

Біс(7-фторидний) аналог (27) гріють при 100°C з надлишком 40%-го водного диметиламін/MeOH протягом 6 тижнів під тиском. Розчинники видаляють випаровуванням, а залишок хроматографують на глиноземі, отримуючи біс[3-(7-(диметиламіно)акридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламін (56) (69%) у вигляді піни. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,08(quin, J = 7,0 Гц, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,40(s, 3H, NCH₃), 2,86(t, J = 7,6 Гц, 4H, CH₂N(CH₃)CH₂), 2,99(s, 12H, 2xN(CH₃)₂), 3,75(q, J = 6,1 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 6,30(dd, J = 2,8 Гц, 2H, H-8), 7,18(dd, J = 9,5, 2,8 Гц, 2H, H-6), 7,44(dd, J = 8,2, 7,2 Гц, 2H, H-2), 7,67(d, J = 9,5 Гц, 2H, H-5), 7,82(dd, J = 8,5, 1,4 Гц, 2H, H-1), 8,13(s, 2H, H-9), 8,69(dd, J = 7,1, 1,5 Гц, 2H, H-3), 11,84(t, J = 5,0 Гц, 2H, 2xCONH). Анал. (C₃₉H₄₃N₇O₂•H₂O) C, H, N.

Приклад 57. Приготування сполуки 57 таблиці 1 за схемою 1.

Реакція 2,5-диметиланіліну і 2-іодізофталінової кислоти за умов прикладу 1 дають сиру N-(2,5-диметилфеніл)ізофталінову кислоту, яку циклізують безпосередньо поліпарабановою кислотою (ППК) і одержують 5,8-диметилакридон-4-карбонову кислоту (46% загально). Точка плавл. (MeOH/H₂O) 343-346°C. ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 2,87(s, 6H, 2xCH₃), 6,98(d, J = 7,3 Гц, 1H, H-6), 7,33(t, J = 7,7 Гц, 1H, H-2), 7,51(d, J = 7,5 Гц, 1H, H-7), 8,41(dd, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H, H-1), 8,46(dd, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H, H-3), 12,00(br s, 1H, NH), 13,93(brs, 1H, COOH). Анал. (C₁₆H₁₃NO₃) C, H, N.

Відновлення 5,8-диметилакридон-4-карбонової кислоти, як це описано вище, дає 5,8-диметилакридин-4-карбонову кислоту (82%). Точка плавл. (MeOH/H₂O) 239-241°C. ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 2,78(s, 3H, CH₃), 2,83(s, 3H, CH₃) 7,50(d, J = 6,7 Гц, 1H, H-6), 7,81(d, J = 7,0 Гц, 1H, H-7), 7,88(dd, J = 8,3, 7,2 Гц, 1H, H-2), 8,62(dd, J = 8,4, 1,4 Гц, 1H, H-1), 8,76(dd, J = 7,0, 1,4 Гц, 1H, H-3), 8,61(s, 1H, H-9), 17,48(s, 1H, COOH). Анал. (C₁₆H₁₃O₂) C, H, N.

Активування і з'єднання 5,8-диметилакридин-4-карбонової кислоти, як це описано вище, дають біс[3-(5,8-диметилакридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламін (57) (79%). Точка плавл. (CH₂Cl₂/гексан) 119-124°C. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,00(quin, J = 7,3 Гц, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,31(s, 3H, NCH₃), 2,60(t, J = 7,4 Гц, 4H, CH₂N(CH₃)CH₂), 2,70(s, 6H, 2xCH₃), 2,73(s, 6H, 2xCH₃), 3,70(q, J = 6,7 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 7,16(d, J = 7,1 Гц, 2H, H-6), 7,40(d, J = 6,8 Гц, 2H, H-7), 7,61(dd, J = 8,1, 7,3 Гц, 2H, H-2), 8,06(dd, J = 8,3, 1,4 Гц, 2H, H-1), 8,81(s, 2H, H-9), 8,93(dd, J = 7,1, 1,5 Гц, 2H, H-3), 11,81(br s, 2H, 2xCONH). Анал. (C₃₉H₄₁N₅O₂) C, H, N.

Приклад 58. Приготування сполуки 58 таблиці 1 за схемою 1.

Реакція 3-метилантранілінової кислоти і 2-бром-4-метилбензойної кислоти за умов прикладу 1 дають сиру N-(2-метил-6-карбоксифеніл)-4-метилантранілінову кислоту, яку циклізують у ППК, як це описано вище, і отримують 1,5-диметилакридон-4-карбонову кислоту (49% загально). Точка плавл. (MeOH) 317-318°C; ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 2,51(s, 3H, CH₃), 2,91(s, 3H, CH₃), 7,07(d, J = 8,1 Гц, 1H, H-2), 7,20(t, J = 7,0 Гц, 1H, H-7), 7,51(d, J = 7,0 Гц, 1H, H-6), 8,05(d, J = 7,7 Гц, 1H, H-3), 8,26(d, J = 7,8 Гц, 1H, H-8), 12,45(br s, 1H, CO₂H). Анал. (C₁₆H₁₃NO₃) C, H, N.

Відновлення 1,5-диметилакридон-4-карбонової кислоти дає 5-диметилакридин-4-карбонову кислоту (98%). Точка плавл. (MeOH) 267°C (розкл.); ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 2,83(s, 3H, CH₃), 2,93(s, 3H, CH₃), 7,70(dd, J = 8,1, 7,2 Гц, 2H, H-2,7), 7,95(d, J = 6,7 Гц, 1H, H-6), 8,25(d, J = 8,4 Гц, 1H, H-8), 8,67(d, J = 7,3 Гц, 1H, H-3), 9,63(s, 1H, H-9), 17,55(s, 1H, CO₂H). Анал. (C₁₆H₁₃NO₂) C, H, N.

Активування і з'єднання 1,5-диметилакридин-4-карбонової кислоти дають біс-[3-(1,5-диметилакридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламін (58) (62%). Точка плавл. (CH₂Cl₂/гексан) 110-116°C (розкл.). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,01(quin, J = 6,9 Гц, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,34(s, 3H, NCH₃), 2,64(br t, 4H, CH₂N(CH₃)NCH₂), 2,77(s, 12H, 4xCH₃), 3,69(q, J = 6,7 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 7,36(dd, J = 8,4, 6,9 Гц, 2H, H-7), 7,42(dd, J = 7,2, 0,8 Гц, 2H, H-6), 7,52(d, J = 6,8 Гц, 2H, H-8), 7,75(d, J = 8,4 Гц, 2H, H-2), 8,80(s, 2H, H-9), 8,8(d, J = 8,6 Гц, 2H, H-3), 11,80(brs, 2H, 2xCONH). Анал. (C₃₉H₄₁N₅O₂•2H₂O) C, H, N.

Приклад 59. Приготування сполуки 59 таблиці 1 за схемою 1.

Реакція 2-метил-5-хлороаніліну і 2-іодізофталінової кислоти в умовах прикладу 1 дає сиру [N-(2-метил-5-хлорофеніл)ізофталінову кислоту, яку безпосередньо циклізують ППК і одержують 8-хлор-5-метилакридон-4-карбонову кислоту (51% загально). Точка плавл. (MeOH) 325-330°C. ¹H ЯМР [(CD₃)₂] δ

2,50(s, 3H, CH₃; перекриття з піком ДМСО), 7,81 (d, J = 7,2 Гц, 1H, H-6), 7,38(t, J = 7,8 Гц, 1H, H-2), 7,61(d, J = 7,7 Гц, 1H, H-7), 8,43-8,48(m, 2H, H-1,3), 12,18(br s, 1H, NH), 14,10(s, 1H, CO₂H). Анал. (C₁₅H₁₀ClNO₃) C, H, N.

Відновлення 8-хлор-5-метилакридон-4-карбонової кислоти, як це описано вище, дає 8-хлор-5-метилакридин-4-карбонову кислоту (84%). Точка плавл. (MeOH) 259-260°C. ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 2,81(s, 3H, CH₃), 7,86-7,95(m, 3H, H-1,2,3), 8,74(d, J = 8,4 Гц, 1H, H-6), 8,80(d, J=7,0 Гц, 1H, H-7), 9,70(s, 1H, H-9), 16,83 (s, 1H, CO₂H). Анал. (C₁₆H₁₀ClNO₂) C, H, N.

Активування і з'єднання 8-хлор-5-метилакридин-4-карбонової кислоти дають біс[3-(8-хлор-5-метилакридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламін (59) (81%). Точка плавл. (CH₂Cl₂/гексан) 212-215°C. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,98(quin, J=7,3 Гц, 4H, 2xOH₂CH₂CH₂), 2,02(s, 3H, NCH₃), 2,60(t, J = 7,4 Гц, 4H, CH₂N(CH₃)NCH₂), 2,67(s, 6H, 2xCH₃), 3,70(q, 4H, 2xCH₂NH), 7,28(dd, J = 7,7, 0,9 Гц, 2H, H-7), 7,32(d, J = 7,4 Гц, 2H, H-6), 7,65(dd, J = 8,3, 7,2 Гц, 2H, H-2), 8,07(dd, J = 8,6, 1,5 Гц, 2H, H-1), 8,96 (dd, J = 7,2, 1,5 Гц, 2H, H-3), 9,01 (s, 2H, H-9), 11,41(t, J = 5,3 Гц, 2H, 2xCONH). Анал. (C₃₇H₃₅Cl₂N₂O₅•0,5H₂O) C, H, N, Cl.

Приклад 60. Приготування сполуки 60 таблиці 1 за схемою 2.

Суміш 7,5г (50ммоль) 3-метилантранілінової кислоти, 19,2г (65ммоль) метил-4-хлор-2-йодбензоату, Cu і CuI (каталітичного) у 20мл 2,3-дибутанолу підігрівують з бензолом (30мл) у масляній ванні. Після відгонки бензолу додають 50мл етилморфоліну і суміш з перемішуванням гріють при 110°C протягом 18год., після чого розводять розведеною HCl, екстрагують у EtOAc і фільтрують, щоб видалити солі Cu. Органічний шар відокремлюють, екстрагують у розведений NH₄OH і осаджують амінову сіль продукту. Осад збирають і перемішують у розведений HCl, суміш фільтрують і промивають водою, одержуючи 6,6г (41%) 2-[[5-хлор-2-метоксикарбоніл)феніл]аміно]-3-метилбензойної кислоти. Точка плавл. (MeOH) 187-188,5°C. ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 2,10(s, 3H, CH₃), 3,87(s, 3H, OCH₃), 6,12(d, J = 2,0 Гц, 1H, H-6'), 6,79(dd, J = 8,6, 2,0 Гц, 1H, H-4'), 7,29(t, J = 7,6 Гц, 1H, H-5), 7,52(d, J = 7,4 Гц, 1H, H-4), 7,74(d, J=7,4 Гц, 1H, H-6), 9=7,89(d, J=7,4 Гц, 1H, H-3'), 9,9 (br s, 1H, NH). Анал. (C₁₆H₁₄ClNO₄) C, H, N, Cl.

Розчин 6,0г (18,8ммоль) 2-[[5-хлор-2-метоксикарбоніл)феніл]аміно]-3-метилбензойної кислоти у 100мл сухого ТГФ обробляють CDI (6,0г, 37,6ммоль) при 20°C протягом 18год. і розчин краплями додають до суспензії NaBH₄ (0,69г, 5еквів.) у 50мл води. Після завершення реакції (30хвил., перевіряти ТШХ) суміш гасять розведеною соляною кислотою і екстрагують у CH₂Cl₂. Відфільтрований шар CH₂Cl₂ висушують і одержують сирий продукт, який хроматографують на силікагелі з градієнтним елюентом MeOH/CH₂Cl₂ і одержують 1,0г (17%) 4-хлор-2-[N-(2-гідроксиметил-6-метил)феніламіно]бензоату. Точка плавл. (CH₂Cl₂/гексан) 114-115°C. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,78(br s, 1H, OH), 2,18(s, 3H, CH₃), 3,92(s, 3H, CH₂CH₃), 4,54(dd, J = 12,8, 4,3 Гц, 1H, CHOH), 4,67(dd, J = 12,8, 4,3 Гц, 1H, CHOH), 6,01(d, J = 2,0 Гц, 1H, H-3), 6,63(dd, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H, H-5), 7,24-7,29(m, 2H, 2ArH), 7,35-7,39(m, 1H, ArH), 7,89 (d, J = 8,6 Гц, 1H, H-6), 9,22(s, 1H, NH). Анал. (C₁₆H₁₆ClNO₃) C, H, N.

Розчин 0,72г (2,35ммоль) 4-хлор-2-[N-(2-гідроксиметил-6-метил)феніламіно]бензоату у 100мл EtOAc протягом 7год. гріють під зворотним холодильником з MnO₂ (1г). Суміш фільтрують через броунмілерит, щоб видалити залишки Mn, а розчинник випаровують і залишок фільтрують через силікагелеву колонку у CH₂Cl₂, що дає 0,7г (98%) метил-4-хлор-2-[N-(2-форміл-6-метил)феніламіно]бензоату. Точка плавл. (MeOH/H₂O) 81-82°C. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,23(s, 3H, CH₃), 3,95(s, 1H, CO₂CH₃), 6,27(d, J = 2,0 Гц, 1H, H-3), 6,70(dd, J = 8,7, 2,0 Гц, 1H, H-5), 7,37(t, J = 7,6 Гц, 1H, H-4'), 7,58(d, J = 7,9 Гц, 1H, H-5'), 7,81 (dd, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H, H-3'), 7,92(d, J = 8,6 Гц, 1H, H-6), 9,68(br s, 1H, NH), 10,15(s, 1H, CHO). Аналіз для метил-4-хлор-2-[N-(2-форміл-6-метил)феніламіно]бензоату. Анал. (C₁₆H₁₄ClNO₃)C, H, N.

Розчин 0,65г (2,1ммоль) 4-хлор-2-[N-(2-форміл-6-метил)феніламіно]бензоату у 8мл трифтороцтової кислоти перемішують протягом 4год. при 40°C у атмосфері азоту. Надлишок реагенту видаляють під зниженим тиском при 40°C, залишок суспендують у 2N NaOH (25мл) і EtOH (18мл) і гріють протягом 1год. до утворення прозорого розчину. Охолоджену реакційну суміш нейтралізують AcOH, утворений осад збирають, промивають водою і висушують, одержуючи 0,56г (96%) 1-хлор-5-метилакридин-4-карбонової кислоти. Точка плавл. (MeOH/H₂O) 260°C (розкл.). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,93 (s, 3H, CH₃), 7,64(dd, J = 8,4, 7,9 Гц, 1H, H-7), 7,83-7,86(m, 2H, H-2 і H-6 або H-8), 8,08(d, J = 8,6 Гц, 1H, H-8 або H-6), 8,84(d, J = 7,8 Гц, 1H, H-3), 9,4(s, 1H, H-9), 17,26(s, 1H, CO₂H). Анал. (C₁₅H₁₀ClNO₂) C, H, N.

Активування і з'єднання 1-хлор-5-метилакридин-4-карбонової кислоти, як це описано вище, дають біс[3-(1-хлор-5-метилакридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламін (60) (84%). Точка плавл. (CH₂Cl₂/гексан) 156-158,5°C. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,83(quin, J = 7,2 Гц, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,32(s, 3H, NCH₃), 2,60(t, 4H, CH₂N(CH₃)CH₂), 2,74(s, 6H, 2xCH₃), 3,68(q, J = 6,7 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 7,38(dd, J = 8,3, 6,8 Гц, 2H, H-7), 7,52(d, J = 6,8 Гц, 2H, H-6), 7,65(d, J = 8,0 Гц, 2H, H-2), 7,76(d, J = 8,5 Гц, 2H, H-8), 8,80(d, J = 8,0 Гц, 2H, H-3), 9,04(s, 2H, H-9), 11,50(br s, 2H, 2xCONH). Аналіз для біс[3-(1-хлор-5-метилакридин-4-карбоксамідо)пропіл]метиламіну (60). Анал. (C₃₇H₃₅Cl₂N₅O₂) C, H, N, Cl.

Приклад 61. Приготування сполуки 61 таблиці 1.

Активування і з'єднання відомої (Rewcastle et al. J. Med. Chem., 1987, 30, 843) 3-метилфеназин-1-карбонової кислоти дають біс[2-(3-метилфеназин-1-карбоксамідо)пропіл]метиламін (61) у вигляді жовтої твердої речовини (84%). Точка плавл. 75-78°C (CH₂Cl₂/n-гексан). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,03(quin, J = 7,0 Гц, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,37(s, 3H, NCH₃), 2,67(d, J = 0,9 Гц, 6H, 2xCH₃), 2,73(t, J = 7,2 Гц, 4H, CH₂N(CH₃)CH₂), 3,73(q, J = 6,3 Гц, 2H, 2xCH₂NH), 7,62-7,70(m, 4H, H-7 і H-8), 7,98-8,03(m, 6H, H-6, H-9 і H-2 або H-4), 8,73(d, J = 2,1 Гц, 2H, H-2) і 10,88(br t, J = 5,2 Гц, 2H, 2xCONH), MCBP (FAB⁺) m/z, за розрахунком для C₃₅H₃₆N₇O₂ 586,2930 (MH⁺), одержано 586,2931. Анал. (C₃₅H₃₅N₇O₂) C, H, N.

Приклад 62. Приготування сполуки 62 таблиці 1.

Активування і з'єднання відомої (Rewcastle et al. J. Med. Chera., 1987, 30, 843) 3-хлорфеназин-1-карбонової кислоти дають біс[(3-хлорфеназин-1-карбоксамідо)пропіл]метиламін (62) у вигляді жовтої

твердої речовини (76%). Точка плавл. 169-170°C (CH₂Cl₂/n-гексан). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,02(quin, J = 6,9 Гц, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,36(s, 3H, NCH₃), 2,72(t, J = 7,3 Гц, 4H, 2xCH₂NCH₃), 3,71 (q, J = 6,3 Гц, 2H, 2xCH₂NH), 7,69-7,76(m, 4H, H-7 і H-8), 7,94-8,00(m, 4H, H-6 і H-9), 8,20(d, J = 2,5 Гц, 2H, H-4), 8,74(d, J = 2,5 Гц, 2H, H-2) і 10,65(br t, J = 5,2 Гц, 2H, 2xCONH), MCBP (FAB⁺) m/z, за розрахунком для C₃₃H₂₉³⁵Cl₂N₇O₂ 626,1838 (MH⁺), одержано 626,1824. Анал. C₃₃H₂₉Cl₂N₇O₂·H₂O) C, H, N.

Приклад 63. Приготування сполуки 63 таблиці 1.

Активування і з'єднання відомої (Rewcastle et al. J. Med. Chem., 1987, 30, 843) 2-хлорфеназин-1-карбонової кислоти дають біс[3-(2-хлорфеназин-1-карбоксамідо)пропіл]метиламін (63) у вигляді жовтої твердої речовини (45%). Точка плавл. 206-207°C (CH₂Cl₂/n-гексан). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,83 (quin, J = 6,0 Гц, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,17(s, 3H, NCH₃), 2,72(t, J = 6,1 Гц, 4H, CH₂N(CH₃)CH₂), 3,67(q, J = 6,0 Гц, 2H, 2xCH₂NH), 7,03(br t, J = 5,9 Гц, 2H, 2xCONH), 7,47(d, J = 9,4 Гц, 2H, H-3 або H-4), 7,60-7,68(m, 4H, H-7 і H-8), 7,89(d, J = 9,3 Гц, 2H, H-4 або H-3), 7,91-7,97(m, 4H, H-6 і H-9); MCBP (FAB⁺) m/z, за розрахунком для C₃₃H₂₉³⁵Cl₂N₇O₂ 626,1838 (MH⁺), одержано 626,1854. Анал. (C₃₃H₂₉Cl₂N₇O₂) C, H, N.

Приклад 64. Приготування сполуки 64 таблиці 1.

Активування і з'єднання відомої (Rewcastle et al. J. Med. Chem., 1987, 30, 843) 8-хлорфеназин-1-карбонової кислоти дають біс[3-(8-хлорфеназин-1-карбоксамідо)-пропіл]метиламін (64) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (85%). Точка плавл. 210-212°C (CH₂Cl₂/n-гексан). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,04(quin, J = 7,0 Гц, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,39(s, 3H, NCH₃), 2,73(t, J = 7,2 Гц, 4H, CH₂N(CH₃)CH₂), 3,74(q, J = 6,3 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 7,56(dd, J = 9,2, 2,4 Гц, 2H, H-7), 7,92(dd, J = 8,7, 7,2 Гц, 2H, H-3), 7,98(d, J = 9,2, 2H, H-6), 8,03(d, J = 2,2 Гц, 2H, H-9), 8,26(dd, J = 8,7, 1,5 Гц, 2H, H-4), 8,92(dd, J = 7,2, 1,5 Гц, 2H, H-2) і 10,64(br t, J = 5,2 Гц, 2H, 2xCONH); MCBP (FAB⁺) m/z, за розрахунком для C₃₃H₃₀³⁵Cl₂N₇O₂ 626,1838 (MH⁺), одержано 626,1860. Анал. (C₃₃H₃₀Cl₂N₇O₂) C, H, N, Cl.

Приклад 65. Приготування сполуки 65 таблиці 1.

Реакція 2-бром-3-нітробензойної кислоти з 2,5-ксилідіном дає 2-(2,5-диметилфеніламіно)-3-нітробензойну кислоту (65%). Точка плавл. (бензол/ацетон) 215-217°C. ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 2,10(s, 3H, CH₃), 2,23(s, 3H, CH₃), 6,53(s, 1H, H-6'), 6,74(d, J = 7,4 Гц, 1H, H-4'), 7,02(t, J = 8,0 Гц, 1H, H-5), 7,11(d, J = 7,7 Гц, 1H, H-3'), 8,03(dd, J = 8,1, 1,4 Гц, 1H, H-6), 8,22(dd, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H, H-4), 9,84(br s, 1H, NH), 13,8(br s, 1H, CO₂H). Анал. (C₁₅H₁₄N₂O₄) C, H, N.

Відновлювальне замкнення кільця у одержаній кислоті дією NaOC₂H₅/NaBH дає 6,9-диметилфеназин-1-карбонову кислоту (64%). Точка плавл. (MeOH) 246-247°C. ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 2,78(s, 3H, CH₃), 2,83(s, 3H, CH₃), 7,80(d, J = 7,0 Гц, 1H, H-7 або H-8), 7,84(s, d, J = 7,0 Гц, 1H, H-7 або H-8), 8,12(dd, J = 8,5, 7,2 Гц, 1H, H-3), 8,56(d, J = 8,7 Гц, 1H, H-4), 8,66(d, J = 7,0 Гц, 1H, H-2), 15,24(br s, 1H, CO₂H). Анал. (C₁₅H₁₂N₂O₂) C, H, N.

Активування і з'єднання одержаної кислоти дають біс[3-(6,9-диметилфеназин-1-карбоксамідо)пропіл]метиламін (65) у вигляді яскраво-жовтої твердої речовини (53%). Точка плавл. 97-101°C (CH₂Cl₂/n-гексан). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,02(m, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,34(s, 3H, NCH₃), 2,60-2,68(br m, 4H, CH₂NCH₃)CH₂), 2,68(s, 6H, 2xArCH₃), 2,78(s, 6H, 2xArCH₃), 3,70(q, J = 6,6 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 7,32-7,40(m, 4H, H-7 і H-8), 7,86(dd, J = 8,6, 7,2 Гц, 2H, H-3), 8,28(dd, J = 8,7, 1,5 Гц, 2H, H-4), 8,90(dd, J = 7,1, 1,5 Гц, 2H, H-2) і 11,00(br s, 2H, 2xCONH); MCBP (FAB⁺) m/z, за розрахунком для C₃₇H₄₀N₇O₂·0,5H₂O 614,3243 (MH⁺), одержано 14,3237. Анал. (C₃₇H₄₀N₇O₂·0,5H₂O) C, H, N.

Приклад 66. Приготування сполуки 66 таблиці 1.

Суміш 8,63г (61,0ммоль) 5-хлор-2-метиланіліну, 10,0г (41,0ммоль) 2-бром-3-нітробензойної кислоти, CuCl (0,5г) і порошку міді (0,1г) у 25мл бутан-2,3-діолу і 15мл N-етилморфоліну гріють з перемішуванням при 70°C протягом 18год. Реакційну суміш розводять 0,5M NH₄OH (500мл), потім фільтрують через Celite. Оранжевий фільтрат повільно додають з перемішуванням до розчину 2N HCl, утворений жовтий осад збирають фільтруванням, сушать і рекристалізацією одержують 2-[(5-хлор-2-метил)феніламіно]-3-бензойну кислоту у вигляді яскраво-жовтої кристалічної твердої речовини (70%). Точка плавл. 228-230°C (EtOAc/n-гексан). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,35(s, 3H, CH₃), 6,79(d, J = 2,1 Гц, 1H, H-6'), 6,96-7,00(m, 2H, H-4' і H-5'), 7,15(d, J = 8,0 Гц, 1H, H-3'), 8,07(dd, J = 8,1, 1,8 Гц, 1H, H-4 або H-6), 8,24(dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H, H-6 або H-4) і 9,51 (s, 1H, COOH). Анал. (C₁₄H₁₁ClN₂O₄) C, H, N.

Розчин 3,59г (11,7ммоль) 2-[(5-хлор-2-метил)феніламіно]-3-бензойної кислоти і NaBH₄ (2,62г, 68,8ммоль) у 2M NaOH гріють під зворотним холодильником протягом 8год. Реакційну суміш охолоджують і підкислюють AcOH, одержуючи осаджену сирю феназинову кислоту. Тверду речовину збирають і рекристалізують, одержуючи 6-хлор-9-метилфеназин-1-карбонову кислоту у вигляді гірчично-жовтих голок (45%). Точка плавл. 255-257°C (ацетон). ¹H ЯМР [(CD₃)₂SO] δ 2,86(s, 3H, CH₃), 7,90(dd, J = 7,4, 1,1 Гц, 2H, ArH), 8,11-8,18(m, 2H, ArH), 8,57-8,61(m, 2H, ArH) і 14,52(br s, 1H, COOH). Анал. (C₁₄H₉ClN₂O₂) C, H, N, Cl.

Одержану 6-хлор-9-метилфеназин-1-карбонову кислоту активують і з'єднують, одержуючи біс[(6-хлор-9-метилфеназин-1-карбоксамідо)пропіл]метиламін (66) у вигляді зелено-жовтої твердої речовини (84%). Точка плавл. 200-202°C (CH₂Cl₂/n-гексан). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,97(quin, J = 7,2 Гц, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,31 (s, 3H, NCH₃), 2,59(t, J = 7,1 Гц, 4H, CH₂N(CH₃)CH₂), 2,76(s, 6H, 2xArCH₃), 3,69(q, J = 6,7 Гц, 4H, 2xCH₂NH), 7,50(dd, J = 7,6, 1,0 Гц, 2H, H-8), 7,78(d, J = 7,5 Гц, 2H, H-7), 7,93(dd, J = 8,7, 7,2 Гц, 2H, H-3), 8,41(dd, J = 8,7, 1,5 Гц, 2H, H-2), 8,94(dd, J = 7,1, 1,5 Гц, 2H, H-4), 10,72(br s, 2H, 2xCONH). MCBP (FAB⁺) m/z, за розрахунком для C₃₅H₃₄³⁵Cl₂N₇O₂ 654,2151 (MH⁺), одержано 654,2159. Анал. (C₃₅H₃₄Cl₂N₇O₂·0,5H₂O) C, H, N.)

Приклад 67. Приготування сполуки 67 таблиці 1.

Активування і з'єднання відомої (Rewcastle et al. J. Med. Chem., 1987, 30, 843) 4-метилфеназин-1-карбонової кислоти дають біс[(4-метилфеназин-1-карбоксамідо)-, пропіл]метиламін (67) у вигляді яскраво-жовтої твердої речовини (78%). Точка плавл. 218-220°C (CH₂Cl₂/n-гексан). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,04(quin, J = 7,0 Гц, 2H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,38(s, 3 H, NCH₃), 2,75(t, J = 7,3 Гц, 4H, CH₂N(CH₃)CH₂), 2,90(s, 6 H, 2xCH₃), 3,71

(q, J= 6,3 Гц, 4Н, 2хСН₂НН), 7,58(ddd, J= 8,6, 6,7, 1,3 Гц, 2Н, АrН), 7,65(ddd, J= 8,6, 6,6, 1,4 Гц, 2Н, АrН), 7,70(dd, J= 7,2, 1,0 Гц, 2Н, АrН), 7,94(dd, J= 8,6, 0,9 Гц, 2Н, АrН), 8,00(d, J= 8,7 Гц, 2Н, АrН), 8,77(d, J= 7,3 Гц, 2Н, АrН) і 10,88(br s, 2Н, 2хСОНН). МСВР (FAB⁺) m/z, за розрахунком для С₃₅Н₃₆Н₇О₂ 586,2930 (МН⁺), одержано 586,2922. Анал. (С₃₅Н₃₆Н₇О₂·2,5Н₂О; С, Н, N.

Приклад 68. Приготування сполуки 68 таблиці 1.

Активування 9-метилфеназин-1-карбонової кислоти і з'єднання з N,N'-біс(3-амінопропіл)етилендіаміном дають біс [3-(9-метилфеназин-1-карбоксамідо)пропіл]-1,2-етилендіаміне (68) у вигляді гумоподібної речовини, яку перетворюють у дигідрохлоридну сіль (10%). Точка плавл. (MeOH) 276°C. ¹Н ЯМР (D₂O) δ 2,07(quin, J= 6,7 і'Гц, 4Н, 2хСН₂), 2,82(s, 6Н, 2хАrСН₃), 3,17(m, 4Н, 2хСН₂), 3,31 (br s, 4Н, 2хСН₂), , 3,65;(t, J= 6,6 Гц, 4Н, 2хСН₂), 7,87(т, 4Н, 4ксАrН), 7,96-8,00(т, 4Н, 4ксАrН), 8,27-8,30(т, 2Н, 2хАrН), 8,60(d, J= 7,2 Гц, 2Н, 2хАrН). МСВР (FAB), за розрахунком для С₃₅Н₃₈Н₈О₂ 615,3196, одержано 615,3196.

Приклад 69. Приготування сполуки 69 таблиці 1.

Активування 6,9-диметилфеназин-1-карбонової кислоти і з'єднання з тріетилен-тетрааміном дають біс[2-(6-9-диметилфеназин-1-карбоксамідо)етил]-1,2-етилендіамін (69) (99%). Точка плавл. (дигідрохлоридна сіль з MeOH) 299°C (розкл.). ¹Н ЯМР (CF₃CO₂D) δ 3,06(s, 6Н, 2хСН₃), 3,09(s, 6Н, 2хСН₃), 3,87(br s, 4Н, 2хСН₂), 3,9t(br s, 4Н, 2хСН₂), 4,27(br s, 4Н, 2хСН₂), 8,20(d, J= 7,3 Гц, 2Н, Н-7 або Н-8), 8,24(d, J= 7,3 Гц, 2Н, Н-7 або Н-8), 8,43(t, J= 8,1 Гц, 2Н, Н-3), 8,96(d, J= 8,8 Гц, 2Н, Н-4), 9,02(d, J= 7,3 Гц, 2Н, Н-2). Анал. (С₃₆Н₄₀Cl₂Н₈О₂) С, Н, N.

Приклад 70. Приготування сполуки 70 таблиці 1.

Активування 9-метилфеназин-1-карбонової кислоти і з'єднання з N,N'-біс(3-амінопропіл)бутандіаміном дають біс[2-(9-метилфеназин-1-карбоксамідо)пропіл]-1,4-бутандіамін (70) (73%). Точка плавл. (СН₂Cl₂/гексан) 86-90,5°C. ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 1,53(quin, J= 3,2 Гц, 4Н, 2хСН₂), 1,97(quin, J= 7,0 Гц, 4Н, СН₂), 2,62 (t, J= 6,2 Гц, 4Н, 2хСН₂), 2,79(t, J= 7,0 Гц, 4Н, 2хСН₂), 2,88(s, 6Н, 2хСН₃), 3,74(q, J= 6,6 Гц, 4Н, 2хСН₂), 7,71-7,78(171, 4Н, АrН), 7,93(dd, J= 8,7, 7,2 Гц, 2Н, Н-3), 8,08(d, J= 7,9, 0,8 Гц, 2Н, АrН), 8,34(dd, J= 8,7, 1,5 Гц, 2Н, Н-4), 8,96(dd, J= 7,1, 1,5 Гц, 2Н, Н-2), 11,05(t, J= 5,2 Гц, 2Н, 2хСОНН). Анал. (О₃₈Н₄₂Н₈О₂•1,5Н₂О) С, Н, N.

Приклад 71. Приготування сполуки 71 таблиці 1.

Активування 5-метилакридин-4-карбонової кислоти і з'єднання з тріетилен-тетрааміном дають біс[3-(5-метил-акридин-4-карбоксамідо)етил]-1,2-етилендіамін (71) (76%). Точка плавл. (СН₂Cl₂/гексан) 167-170°C. ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 2,08(s, 6Н, 2хСН₃), 2,85(s, 4Н, 2хСН₂), 2,99(t, J= 6,2 Гц, 4Н, 2хСН₂), 3,74(q, J= 6,1 Гц, 4Н, 2хСН₂), 7,39(001, J= 8,4, 6,8 Гц, 2Н, Н-2), 7,57- 7,61 (m, 4Н, Н-6 & Н-7), 7,75(d, J= 8,7 Гц, 2Н, Н-8), 8,02(dd, J= 8,4, 1,5 Гц, 2Н, Н-1), 8,68(s, 2Н, Н-9), 8,91(dd, J= 7,2, 1,5 Гц, 2Н, Н-3), 11,81(t, J= 5,5 Гц, 2Н, 2хСОНН). Анал. (С₃₆Н₃₆Н₆О₂) С, Н, N.

Приклад 72. Приготування сполуки 72 таблиці 1.

Активування акридин-4-карбонової кислоти і з'єднання з тріетилентетрааміном дають біс[3-(акридин-4-карбоксамідо)етил]-1,2-етилендіамін (72) (72%). Точка плавл. (СН₂Cl₂/гексан) 170-171°C. ¹Н ЯМР (CDCl₃) 82,91(s, 8Н, 4хСН₂), 3,53(q, J= 5,4 Гц, 4Н, 2хСН₂), 7,53(t, J= 7,4 Гц, 2Н, АrН), 7,68 (dd, J= 8,3, 7,1 Гц, 2Н, АrН), 7,81-7,85(m, 2Н, АrН), 8,03(d, J= 8,3 Гц, 2Н, АrН), 8,22(d, J= 8,9 Гц, 2Н, АrН), 8,26(dd, J= 8,5, 1,4 Гц, 2Н, АrН), 8,64(dd, J= 7,1, 1,6 Гц, 2Н, Н-3), 9,87(s, 2Н, Н-9), 11,56(t, J= 5,0 Гц, 2Н, 2хСОНН). Аналіз (С₃₄Н₃₂Н₆О₂·2Н₂О) С, Н, N.

Приклад 73. Приготування сполуки 73 таблиці 1.

Активування відомої (Rewcastle et al. J. Med. Chem., 1987, 30, 843) 9-метилфеназин-1-карбонової кислоти і з'єднання з N,N'-біс(2-ааміноетил)-1,3-пропандіаміном дають біс[(9-метилфеназин-1-карбоксамідо)етил]-1,3-пропандіамін, (73) у вигляді жовтої твердої речовини (68%). Точка плавл. 194-195°C (СН₂Cl₂/n-гексан). ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 1,73(quin, J= 6,9 Гц, 2Н, СН₂СН₂СН₂), 2,79(t, J= 6,9 Гц, 4Н, 2хСН₂), 2,88(s, 6Н, 2хАrСН₃), 2,97(t, J= 6,2 Гц, 4Н, 2хСН₂), 3,75(q, J= 6,0 Гц, 4Н, 2хСН₂), 7,64-7,69(т, 2Н, АrН), 7,72(dd, J= 8,6, 6,8 Гц, 2Н, АrН), 7,93(dd, J= 8,7, 7,2 Гц, 2Н, АrН), 8,04(dd, J= 8,7, 0,9 Гц, 2Н, АrН), 8,33(dd, J= 8,7, 1,5 Гц, 2Н, АrН), 8,96(dd, J= 7,2, 1,5 Гц, 2Н, АrН) і 11,06(br t, J= 5,3 Гц, 2Н, 2хСОНН). МСВР (FAB⁺) m/z, за розрахунком для С₃₅Н₃₇Н₈О₂ 601,3039 (МН⁺), одержано 601,3043. Анал. (С₃₅Н₃₆ Н₈О₂•0,5Н₂О) С, Н, N.

Приклад 74. Приготування сполуки 74 таблиці 1.

Активування 6-хлор-9-метилфеназин-1-карбонової кислоти, як це описано вище, і з'єднання з тріетилентетрааміном дають біс [2-(6-хлор-9-метилфеназин-1-карбоксамідо)етил]-1,2-етилендіамін (74) у вигляді жовтої твердої речовини (6%). Точка плавл. 301°C (розкл.) (сіль НCl) (MeOH/EtOAc). ¹Н ЯМР (CF₃CO₂D) δ 3,87(br s, j 4Н, 2хСН₂НН), 4,04(br s, 4Н, 2хСН₂НН), 4,09(s, 6Н, 2хСН₃), 4,29(br s, 4Н, 2хСОНСН₂), 8,25(br d, J= 7,9 Гц, 2Н, АrН), 8,44(br d, J= 7,7 Гц, 2Н, АrН), 8,53(br s, 2Н, АrН), 9,03(br d, J= 8,7 Гц, 2Н, АrН) і 9,09(br s, 2Н, АrН); МСВР (FAB⁺) m/z, за розрахунком для С₃₄Н₃₃³⁵Cl₂Н₈О₂ 655,2104 (МН⁺), одержано 655,2075.

Приклад 74а. Приготування сполуки 74а таблиці 1.

N,N'-диметил-N,N'-біс(ціанометил)етилендіаміне синтезують відомим способом (Alcock et al., J. Chem Soc. Dalton Trans. 1987, 2643). Цю сполуку підрують на нікелі Рейні у абсолютному EtOH, насиченому сухим аміаком, протягом 5 днів при 20°C (нікель Рейні додають за потребою). Через Celite видаляють каталізатор і випаровуванням розчинника одержують 4,6г (88%) по суті чистого N,N'-диметил-N,N'-біс(2-аміноетил)етилендіаміну (4,6г, 88%) (¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 2,24(s, 6Н, 2хСН₃), 2,43(br s, 4Н, 2хСН₂), 2,49(s, 2Н, 2хСН₂), 2,73(br s, 2Н, 2хСН₂)), який використовують безпосередньо.

1г (4,2ммоль) 9-метилфеназин-1-карбонової кислоти і 1,36г (8,4ммоль) CDI у 10мл ДМФ перемішують при 50-60°C протягом 1год., потім охолоджують до 20°C. Додають 20мл сухого бензолу і 2г Sephadex LH-20

і суміш перемішують при 20°C протягом 1 год. і потім фільтрують через Celite, щоб видалити Sephadex. Фільтрат випаровують під зниженим тиском до сухості, залишок розчиняють у 15 мл сухого ТГФ і охолоджують у суміші льоду з сіллю. Додають 0,36 г (2,1 ммоль) N,N'-диметил-N,N'-біс(2-аміноетил)етилендіаміну, і суміш перемішують до досягнення температури 20°C. Після цього додають 50 мл води і під зниженим тиском випаровують ТГФ. Осад відфільтровують і промивають водним Na₂CO₃ (3x50 мл) і водою, потім розчиняють у CH₂Cl₂ (100 мл) і висушують (Na₂SO₄). Випаровування розчинника дає сирий продукт, який хроматографують на силікагелі з градієнтним елюентом (1-6% MeOH у CH₂Cl₂) і одержують 74a у вигляді масла (1,1 г, 78%). ¹H ЯМР (CDCl₃) 2,33(s, 6H, 2xNCH₃), 2,63(br s, 4H, CH₃NCH₂CH₂NCH₃), 2,74(t, J = 6,5 Гц, 4H, CONHCH₂CH₂), 2,83(s, 6H, 2xArCH₃), 3,73(q, J = 6,2 Гц, 4H, 2xCONHCH₂), 7,61(d, J = 6,7 Гц, 2H, H-8), 7,68(010, J = 8,7, 6,8 Гц, 2H, H-7), 7,89(dd, J = 8,7, 7,2 Гц, 2H, H-3), 7,98(d, J = 8,7 Гц, 2H, H-6), 8,26(dd, J = 8, 1,5 Гц, 2H, H-4), 8,89(dd, J = 7,0, 1,5 Гц, 2H, H-2), 10,85(t, J = 5,2 Гц, 2H, 2xCONH).

Приклад 75. Приготування сполуки 75 таблиці 1.

N-(трет-бутоксикарбоніл)-3,3'-діаміно-N-метилдипропіламін готують, як це описано у Huang T.L., Dredar S.A., Manneh V.A., Blankenship J.W., Fries D.S., J. Med. Chem., 1992, 35, 2414-2418. Розчин 2,51 г (11,5 ммоль) ді-трет-бутилдикарбонату у 15 мл ТГФ протягом 1,5 год. додають до розчину 3,3'-діаміно-N-етилдипропіламіну (5,00 г, 34,4 ммоль) у 15 мл ТГФ при 0°C (лід/вода). Реакційну суміш перемішують протягом ще 18 год. при кімнатній температурі, розчинник видаляють під зниженим тиском і залишок розділяють між NaCl (насич.) (100 мл) і CH₂Cl₂ (200 мл). Шар CH₂Cl₂ промивають ще однією порцією розчину NaCl (100 мл), висушують (Na₂SO₄), і видаливши під зниженим тиском розчинник, одержують 2,58 г (46%) N-(трет-бутоксикарбоніл)-3,3'-діаміно-N-метилдипропіламіну (2,58 г, 46%) у вигляді прозорого в'язкого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,44[br s, 9H, C(CH₃)₃], 1,58-1,67(m, 6H, 2xCH₂CH₂CH₂ і NH₂), 2,22(s, 3H, NCH₃), 2,34-2,40(m, 4H, 2xCH₂NCH₃), 2,74(t, J = 6,9 Гц, 2H, CH₂NH₂), 3,12-3,21(br m, 2H, CH₂NHBOC) і 5,37(br s, 1H, NHBOC).

494 мг (2,24 ммоль) феназин-1-карбонової кислоти готують, як це описано у літературі (Rewcastle, G.W., Denny, W.A., Baguley, B.C., J. Med. Chem., 1987, 30, 843-857) і уводять у реакцію з 544 мг (3,36 ммоль) CDI у сухому ДМФ (15 мл) протягом 2,5 год. при 30°C. Під зниженим тиском видаляють ДМФ і утворену жовту тверду речовину розчиняють у 40 мл суміші петролейного етеру і CH₂Cl₂ (3:1). Після охолодження відкрystalізують сирий імідазолід, який суспендують у 20 мл ТГФ, охолоджують до 0°C (лід/вода) і додають розчин 659 мг (2,69 ммоль) N-трет-бутоксикарбоніл)-3,3'-діаміно-N-метилдипропіламіну у 20 мл ТГФ. Реакційну суміш залишають на 2 год. для перемішування при 0°C, розчинник видаляють під зниженим тиском і утворене жовте масло розділяють між CH₂Cl₂ (200 мл) і 1 M (Na₂CO₃) (200 мл). Шар CH₂Cl₂ висушують Na₂SO₄ під зниженим тиском видаляють розчинник, а жовто-зелене масло, що утворилось, очищують хроматографією на глиноземі (0,25% MeOH у CH₂Cl₂), одержуючи 992 мг (98%) N-1-(3-{N-метил-N-[N-(трет-бутоксикарбоніл)-3-амінопропіл]}амінопропіл)-феназин-1-карбоксаміду у вигляді жовто-зеленого масла, яке використовують безпосередньо. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,41 (br s, 9H, C(CH₃)₃), 1,44(br s, 2H, CH₂CH₂CH₂NHBOC), 1,95-2,04(m, 2H, CH₂CH₂CH₂NHCOAr), 2,18(s, 3H, NCH₃), 2,46(t, J = 6,7 Гц, 2H, CH₂CH₂CH₂NHBOC), 2,56(t, J = 7,2 Гц, 2H, CH₂CH₂CH₂NHCOAr), 3,20(m, 2H, CH₂NHBOC), 3,74(q, J = 6,2 Гц, 2H, CH₂NHCOAr), 5,45(br s, 1H, NHBOC), 7,89-8,00(m, 3H, ArH), 8,22-8,26(m, 1H, ArH), 8,28-8,32(m, 1H, ArH), 8,40(dd, J = 8,7, 1,5 Гц, 1H, ArH), 9,02(dd, J = 7,1, 1,5 Гц, 1H, ArH) і 11,03(brs, 1H, CONH).

До розчину 545 мг (1,21 ммоль) одержаного захищеного (BOC) аміну у 8 мл CH₂Cl₂ додають 8 мл трифтороцтової кислоти. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год. і перевіряють завершення реакції за допомогою ТШХ. Під зниженим тиском видаляють усі розчинники і маслянистий залишок розділяють між CH₂Cl₂ (100 мл) і 1 M (Na₂CO₃) (100 мл). Водний шар екстрагують CH₂Cl₂ (4x100 мл), усі екстракти об'єднують і висушують (Na₂SO₄). Видалення під зниженим тиском розчинника дає 392 мг (92%) N-1-{3-[N-метил-N-(3-амінопропіл)]амінопропіл}феназин-1-карбоксаміду у вигляді зелено-жовтого масла, яке використовують безпосередньо. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,61-1,67(171, 4H, CH₂CH₂CH₂NH₂), 2,00(quin, J = 7,1 Гц, 2H, CH₂CH₂CH₂NHCOAr), 2,29(s, 3H, NCH₃), 2,46(t, J = 7,2 Гц, 2H, CH₂CH₂CH₂NH₂), 2,59(t, J = 7,2 Гц, 2H, CH₂CH₂CH₂NHCOAr), 2,75(t, J = 6,8 Гц, 2H, CH₂NH₂), 3,72(q, J = 6,5 Гц, 2H, CH₂NHCOAr), 7,89-7,99(m, 3H, ArH), 8,22-8,25(m, 1H, ArH), 8,28-8,32(m, 1H, ArH), 8,40 (dd, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H, ArH), 9,01(dd, J = 7,1, 1,5 Гц, 1H, ArH) і 11,01(br s, 1H, CONH).

Відому (Atwell, G.J., Rewcastle, G.W., Baguley, B.C., Denny, W.A., J. Med. Chem., 1987, 30, 664-669) акридин-4-карбоно.ву кислоту (274 мг, 1,23 ммоль) уводять у реакцію з 300 мг (1,85 ммоль) CDI і одержують імідазолід, який відділяють, як це описано вище. Імідазолід суспендують у 15 мл ТГФ, суспензію охолоджують до 0°C (лід/вода), і повільно додають розчин 392 мг (1,12 ммоль) одержаного аміну у 10 мл ТГФ. Реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 2 год., потім при кімнатній температурі протягом 18 год. Розчинник під зниженим тиском видаляють і залишок розділяють між CH₂Cl₂ (100 мл) і 1 M Na₂CO₃ (100 мл). Шар CH₂Cl₂ висушують Na₂SO₄ і видалення під зниженим тиском розчинника дає оранжеву тверду речовину, яку очищують хроматографією на глиноземі (елюент - 0,5% MeOH у CH₂Cl₂) і кремнеземі (елюент - 1% MeOH і 0,25% тріетиламіну у CH₂Cl₂) і одержують N-1-{3-[(акридиніл-4-карбоніл)аміно]пропіл}(метил)амінопропіл}феназин-1-карбоксамід (75) у вигляді біло-жовтої твердої речовини. Точка плавл. 171-173°C (CH₂Cl₂/n-гексан). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,88(quin, J = 5,6 Гц, 2H, CH₂CH₂CH₂), 2,02(quin, J = 6,0 Гц, CH₂H₂CH₂), 2,38(s, 3H, NCH₃), 2,65-2,70(m, 4H, 2xCH₂NHCO), 3,62-3,68(m, 2H, CH₂NHCO), 3,76(q, J = 6,5 Гц, 2H, CH₂NHCO), 7,11(t, J = 7,7 Гц, 1H, ArH), 7,22-7,29(m, 1H, ArH), 7,36(d, J = 8,3 Гц, 1H, ArH), 7,65(ddd, J = 8,3, 6,9, 1,5 Гц, 1H, ArH), 7,85-7,93(m, 3H, ArH), 8,00(dd, J = 7,5, 0,9 Гц, 1H, ArH), 8,09-8,13(m, 1H, ArH), 8,23-8,27(m, 1H, ArH), 8,36(dd, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H, ArH), 8,42(d, J = 8,1 Гц, 1H, ArH),

8,53(dd, J = 8,0, 1,2 Гц, 1H, ArH), 8,88(dd, J = 7,2, 1,5 Гц, 1H, ArH), 9,15(s, 1H, H-9), 11,03[br s, 1H, NH (феназин)] і 12,55[br s, 1H, NH (акридин)]. Анал. (C₃₄H₃₂N₆O₂·2H₂O) C, H, N.

Приклад 76. Приготування сполуки 76 таблиці 1 за схемою 3.

Активування і з'єднання 9-метилфеназин-1-карбонової кислоти (Rewcastle, G.W., Denny, W.A., Baguley, B.C., J. Med. Chem., 1987, 30, 843-857) з N-(трет-бутоксикарбоніл)-3,3'-діаміно-N-метилдипропіламіном, як у прикладі 75 дають N-1-{3-[N-метил-N-[N-(трет-бутоксикарбоніл)-3-амінопропіл]амінопропіл]-9-метилфеназин-1-карбоксамід у вигляді жовто-зеленого масла (89%), яке використовують безпосередньо. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,41(brs, 9H, C(CH₃)₃), 1,65(quin, J = 6,6 Гц, 2H, CH₂CH₂CH₂NHBOC), 1,98(quin, J = 7,2 Гц, 2H, CH₂CH₂CH₂NHCOAr), 2,24(s, 3 H, NCH₃), 2,42(t, J = 6,7 Гц, 2H, CH₂CH₂CH₂NHBOC), 2,53(t, J = 7,3 Гц, 2H, CH₂CH₂CH₂NHCOAr), 2,91(s, 3H, ArCH₃), 3,12-3,23(br s, 2H, CH₂NHBOC), 3,73(q, J = 6,7 Гц, 2H, CH₂NHCOAr), 5,39(br s, 1H, NHBOC), 7,77(dt, J = 6,5, 1,1 Гц, 1H, ArH), 7,81(dd, J = 8,5, 6,8 Гц, 1H, ArH), 7,97(dd, J = 8,7, 7,2 Гц, 1H, ArH), 8,14(d, J = 8,4 Гц, 1H, ArH), 8,39(dd, J = 8,6, 1,5 Гц, 1H, ArH), 9,02(dd, J = 7,2, 1,5 Гц, 1H, ArH) і 11,13(br t, J = 5,2 Гц, 1H, CONH).

Зняття захисту з одержаного раніше захищеного (BOC) аміну, як у прикладі 75, дає N-1-{3-[N-метил-N-(3-амінопропіл)амінопропіл]-9-метилфеназин-1-карбоксамід у вигляді зелено-жовтого масла (85%), яке використовують безпосередньо. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,62(quin, J = 7,0 Гц, 2H, CH₂CH₂CH₂NH), 1,98(quin, J = 7,3 Гц, 2H, CH₂CH₂CH₂NHCOAr), 2,26(s, 3 H, NCH₃), 2,43(t, J = 7,2 Гц, 2H, CH₂CH₂CH₂NH₂), 2,53(t, J = 7,3 Гц, 2H, CH₂CH₂CH₂NHCOAr), 2,75(m, 2H, CH₂NH₂), 2,93(s, 3H, ArCH₃), 3,73(q, J = 6,7 Гц, 2H, CH₂NHCOAr), 7,76(dt, J = 6,7, 1,3 Гц, 1H, ArH), 7,81 (dd, J = 8,4, 6,9 Гц, 1H, ArH), 7,97(dd, J = 8,6, 7,1 Гц, 1H, ArH), 8,13(dd, J = 8,7, 1,0 Гц, 1H, ArH), 8,38(dd, J = 8,7, 1,5 Гц, 1H, ArH), 9,00(dd, J = 7,1, 1,5 Гц, 1 H, ArH) і 11,11 (br s, 1 H, CONH).

Активування і з'єднання 5-метилакридин-4-карбонової кислоти (Atwell, G.J., Rev[^]castle, G.W., Baguley, B.C., Denny, W.A., J. Med. Chem., 1987, 30, 664-669) з одержаним аміном з знятим захистом, як у прикладі 75, дають N-1-{3-[[3-[(5-метилакридиніл-4-карбоніл)аміно]пропіл](метил)аміно]пропіл]-9-метилфеназин-1-карбоксамід (76) у вигляді біло-жовтої твердої речовини (66%). Точка плавл. 116-121°C (CH₂Cl₂/n-гексан). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,94-2,02(m, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,32(s, 3H, NCH₃), 2,58-2,63(m, 4H, 2xCH₂NCH₃Ar), 2,73(s, 3H, ArCH₃), 2,80(s, 3H, ArCH₃), 3,66-3,74(m, 4H, 2xCH₂NHCO), 7,31(dd, J = 8,4, 6,8 Гц, 1H, ArH), 7,52(m, 2H, ArH), 7,59(dd, J = 8,2, 7,2 Гц, 1H, ArH), 7,63-7,69(m, 2H, ArH), 7,90(dd, J = 8,7, 7,2 Гц, 1H, ArH), 7,95-8,0Q(m, 2H, ArH), 8,28(dd, J = 8,7, 1,5 Гц, 1H, ArH), 8,61(s, 1H, H-9), 8,90-8,95(m, 2H, ArH), 10,87[br s, 1H, NH (феназин)] і 11,78[br s, 1H, NH (акридин)]. Анал. для N-1-{3-[[3-[(5-метилакридиніл-4-карбоніл)аміно]пропіл](метил)аміно]пропіл]-9-метилфеназин-1-карбоксаміду (76). Анал. (C₃₆H₃₆N₆O₂·H₂O) C, H, N.

Приклад 77. Приготування сполуки 77 таблиці 1 за схемою 3.

Активування і з'єднання феназин-1-карбонової кислоти (Rewcastle, G.W., Denny, W.A., Baguley, B.C., J. Med. Chem., 1987, 30, 843-857) з N-1-{3-[N-метил-N-(3-амінопропіл)амінопропіл]-9-метилфеназин-1-карбоксамід (див. приклад 76) дають N-1-{3-[[3-[(феназиніл-1-карбоніл)аміно]пропіл](метил)аміно]пропіл]-9-метилфеназин-1-карбоксамід (77) у вигляді жовтої твердої речовини (77%). Точка плавл. 120°C (розкл.) (CH₂Cl₂/n-гексан). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,96-2,07(m, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂), 2,36(s, 3H, NCH₃), 2,65-2,73(m, 7H, 2xCH₂NCH₃ і ArCH₃), 3,68-3,78(m, 4H, 2xCH₂NHCO), 7,47(dt, J = 6,9, 1,1 Гц, 1H, ArH), 7,57(ddd, J = 8,7, 6,6, 1,2 Гц, 1H, ArH), 7,63(dd, J = 8,7, 6,8 Гц, 1H, ArH), 7,71(ddd, J = 8,7, 6,7, 1,5 Гц, 1H, ArH), 7,87(dd, J = 8,7, 7,2 Гц, 1H, ArH), 7,90(dd, J = 8,6, 7,1 Гц, 1H, ArH), 7,94(d, J = 9,2 Гц, 1H, ArH), J, J = 8,6 Гц, 1H, ArH), 8,08(d, J = 8,5 Гц, 1H, ArH), 8,21(dd, J = 8,7, 1,5 Гц, 1H, ArH), 8,31 (dd, J = 8,7, 1,5 Гц, 1H, ArH), 8,89(dd, J = 7,1, 1,5 Гц, 1H, ArH), 8,92(dd, J = 7,2, 1,5 Гц, 1H, ArH) і 10,87(br s, 2H, 2xNH). Аналіз для N-1-{3-[[3-[(феназиніл-1-карбоніл)аміно]пропіл](метил)аміно]пропіл]-9-метил-феназин-1-карбоксаміду (77). Анал. (C₃₇H₃₃N₇O₂·H₂O) C, H, N.

Приклад 78. Приготування сполуки 78 таблиці 1 за схемою 3.

Тріетилтетраамін уводять у реакцію ди-трет-бутилкарбонатом за схемою Blaqbrough et al., {Pham. Sciences, 1997, у друку, особисте повідомлення) і після очищення хроматографією на колонці (елюент - 20% MeOH у CH₂Cl₂) одержують N-аміноетил-N,N'-біс(трет-бутоксикарбоніл)-N-[(N-трет-бутоксикарбоніл)аміноетил]-етилендіамін у вигляді біло-жовтого в'язкого масла (59%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,39-1,50[m, 29H, 3xCH(CH₃)₃, NH₂], 3,00-3,62(m, 12H, 6xCH₂), 4,45(br s, 1H, NHBOC).

Реакція 5-метилакридин-4-карбонової кислоти (1,00гд, 4,23ммоль) з 1,02г (6,33ммоль) дає імідазолід, як це описано вище. Імідазолід суспендують у 80мл ТГФ при кімнатній температурі і повільно додають розчин 2,04г (4,65ммоль) одержаного раніше аміну у 20мл ТГФ. Реакційну суміш перемішують при 20°C протягом 18год. ТГФ під зниженим тиском видаляють і жовту тверду речовину розділяють між CH₂Cl₂ (200мл) і 1M Na₂CO₃ (200мл). Шар CH₂Cl₂ висушують Na₂SO₄, а розчинник видаляють під зниженим тиском, одержуючи жовте масло, яке очищують хроматографією на колонці глинозему (елюент - 0,5% MeOH у CH₂Cl₂) і одержують 1,41г (51%) триBOC аналогу N-1-[2-(N-[2-[N-(2-аміноетил)]-аміноетил]аміноетил]-5-метилакридин-4-карбоксаміду у вигляді жовтої піни. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,46[m, 3OH, 3xCH(CH₃)₃, ArCH₃], 3,13-3,65x (m, 12H, 6xCH₃), 4,43(br s, 1H, NHBOC), 7,48-7,55(m, 1H, ArH), 7,64-7,74(m, 2H, ArH), 7,88-7,94(m, 1H, ArH), 8,12-8,19(m, 1H, ArH), 8,85-8,90(m, 1H, ArH), 8,93-9,00(m, 1H, ArH), 12,23(br s, 1H, NH).

10мл трифтороцтової кислоти додають до розчину 1,00г (1,52ммоль) одержаного триBOC-аміду у CH₂Cl₂ (10мл). Суміш перемішують при 20°C протягом 2год. до завершення реакції (перевірка ТШХ). Під зниженим тиском видаляють усі розчинники і масляний залишок розділяють між CHCl₃ (100мл) і насиченим Na₂CO₃ (20мл). Водний шар екстрагують додатковим CHCl₃ (11x100мл), усі CHCl₃ екстракти об'єднують і висушують Na₂SO₄. Видалення під зниженим тиском розчинника дає 533мг (98%) N-1-[2-[N-[2-[N-(2-аміноетил)]аміноетил]аміноетил]-5-метилакридин-4-карбоксаміду у вигляді жовтого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃)

d 2,58-2,68(m, 2H, CH), 2,70-2,76(m, 4H, 2xCH₂), 2,82-2,86(m, 2H, CH₂), 2,93(s, 3H, ArCH₃), 3,03-3,07(m, 2H, CH₂), 3,82-3,88(m, 2H, CH), 7,49-7,55(m, 1H, ArH), 7,65-7,75(m, 2H, ArH), 7,89-7,94(m, 1H, ArH), 8,13-8,18(m, 1H, ArH), 8,88(br d, J = 5,3 Гц, 1H, ArH), 8,98(td, J = 7,1, 1,5 Гц, 1H, ArH), 12,04(brs, 1H, NH).

1,00г (4,20ммоль) 9-метилфеназин-1-карбонової кислоти уводять у реакцію з 1,02г (6,03ммоль) CDI і одержують імідазолід, який відділяють, як це описано вище, і суспендують у 20мл ТГФ. Суспензію охолоджують до 0°C (лід/вода) і повільно додають розчин 529мг (1,48ммоль) одержаного раніше поліаміну у 20мл ТГФ. Реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 2год., потім при кімнатній температурі протягом 18год. Під зниженим тиском видаляють розчинник, а залишок розділяють між CH₂Cl₂ (100мл) і 1М Na₂CO₃ (100мл.). Шар CH₂Cl₂ висушують Na₂SO₄, а розчинник видаляють під зниженим тиском, одержуючи 553мг (61%) жовтої твердої речовини, яку очищують хроматографією на глиноземі (елюент - 0,2 % MeOH у CH₂Cl₂) і одержують N-1-(2-{[2-{[5-метилакридиніл-4-карбоніл]аміно}етил]аміно}етил]аміно}етил)-9-метилфеназин-1-карбоксамід (78) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (CDCl₃) d 2,77(s, 3H, ArCH₃), 2,79(s, 3H, ArH), 2,82-2,88(m, 4H, 2xCH₂), 2,97(t, J=6,0 Гц, 2H, CH₂), 3,02(t, J=6,0 Гц, 2H, CH₂), 3,7(j(q, J=5,9 Гц, 2H, CH₂), 3,79(q, J=6,0 Гц, 2H, CH₂), 7,31(dd, J=8,4, 6,8 Гц, 1H, ArH), 7,51-7,70(m, 5H, ArH), 7,87(dd, J=8,5, 7,1 Гц, 1H, ArH), 7,91-7,96(m, 2H, ArH), 8,26(dd, J=8,7, 1,5 Гц, 1H, ArH), 8,57(s, 1H, H-9 (акридин)), 8,85-8,91(m, 2H, ArH), 10,83(br t, J=5,1 Гц, 1H, NH (феназин)), 11,83(brt, J=5,4 Гц, 1H, NH (акридин)).

Приклад 79. Приготування сполуки 79 таблиці 1 за схемою 3.

Етилендіамін алкілюють надлишковою кількістю хлорацетонітрилу згідно з процедурою Овермена і Берка (Bradshaw et al., Tetrahedron, 1992, 48, 4475) і продукт очищують фільтруванням через пробку силікагеля для флеш-хроматографії (елюент - 1% MeOH у CH₂Cl₂) і одержують N,N'-біс(ціанометил)етилендіамін у вигляді жовтого масла, яке твердіє після охолодження (88%). Точка плавл. 41-42°C. ¹H ЯМР (CDCl₃) d 1,58(s, 2H, 2xNH), 2,90(s, 4H, 2xCH₂), 3,63(s, 4H, 2xCH₂).

3,00г (21,7ммоль) одержаного діаміну у суміші ТГФ (90мл), води (10мл) і тріетиламіну (10мл) обробляють ді-трет-бутилдикарбонатом (19,0г, 87,0ммоль). Під зниженим тиском видаляють розчинники і залишок розділяють між водою (100мл) і EtOAc (2x100мл). Об'єднані шари EtOAc висушують (Na₂SO₄), видаляють розчинник і утворену біло-коричневу тверду речовину очищують флеш-хроматографією на кремнеземі (елюент - 50% EtOAc/петролейний етер), одержуючи 6,59г (90%) N,N'-біс(трет-бутоксикарбоніл)-N,N'-біс(ціанометил)етилендіамін у вигляді білої твердої речовини. Точка плавл. 112-113°C (EtOAc/петролейний етер). ¹H ЯМР (CDCl₃) d 1,50(s, 18H, 2xC(CH₃)₃), 3,52(s, 4H, 2xCH₂), 4,13(br s, 4H, 2xCH₂).

Гідрування одержаної речовини нікелем Рейні W-7 за процедурою, наведеною у Ravikumar, Syn. Commun., 1994, 24, 1767, дає N,N'-біс(аміноетил)-N,N'-біс(трет-бутоксикарбоніл) етилендіамін у вигляді білої твердої речовини (100%). Точка плавл. 81-82°C. ¹H ЯМР (CDCl₃) d 1,46(s, 18H, 2xC(CH₃)₃), 1,57(br s, 4H, 2xNH₂), 2,83(br s, 4H, 2xCH₂), 3,30(br m, 8H, 4xCH₂).

Одержаний діамін уводять у реакцію з етилфторацетатом згідно з процедурою Blagbrough et al., (Pharm. Sciences, 1997, друкується; особисте повідомлення) і одержують N-аміноетил-N,N'-біс(трет-бутоксикарбоніл)-N'-[(N-трифторацетамідо)-аміноетил]етилендіамін у вигляді прозорого масла (39%). ¹H ЯМР (CDCl₃) d 1,46(s, 18H, 2xC(CH₃)₃), 1,95(brs, 2H, NH₂), 2,84-2,96(m, 2H, CH₂), 3,20-3,48(m, 10H, 5xCH₂), 7,918,21, 8,51 (усі br s, загалом 1H, NH).

Реакція феназин-1-карбонової кислоти (212мг, 0,95ммоль) з CDI (230мг, 1,42ммоль) дає імідазолід, який відділяють, як описано вище. Імідазолід суспендують у 10мл ТГФ і повільно додають розчин 416мг (0,95ммоль) одержаного раніше моно-трифторацетаміду у 10мл ТГФ. Реакційну суміш залишають перемішуватись при кімнатній температурі протягом 18год., після чого під зниженим тиском видаляють розчинник, а залишок розділяють між CH₂Cl₂ (100мл) і 1М Na₂CO₃ (50мл.). Шар CH₂Cl₂ висушують Na₂SO₄, а розчинник видаляють під зниженим тиском, одержуючи залишок, який очищують хроматографією на глиноземі (елюент - 0,5% MeOH у CH₂Cl₂) і одержують 558мг (91%) N-1-[2-[N'-трет-бутоксикарбоніл-N'-(2-{N-трет-бутоксикарбоніл-N-[2-(N-трифторацетамідо)аміноетил]аміноетил]аміноетил]аміноетил]феназин-1-карбоксаміду у вигляді жовтого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃) d 1,39(br s, 9H, C(CH₃)₃), 1,43(br s, 9H, C(CH₃)₃), 3,31-3,68(m, 10H, 5xCH₂), 3,82-3,89(m, 2H, CH₂), 7,90-8,44(m, 7H, 6xArH, NHC(O)CF₃), 8,99(brs, 1H, ArH), 11,13(brs, 1H, CONH).

Розчин 548мг (0,85ммоль) одержаного трифторацетаміду у суміші 30мл MeOH і 20мл води обробляють K₂CO₃ (584мг, 4,23ммоль). Реакційну суміш перемішують і гріють під зворотним холодильником протягом 2год., потім при кімнатній температурі протягом 18год. Чисте перетворення трифторацетаміду у вільну основу підтверджують ТШХ. Під зниженим тиском видаляють MeOH, потім до залишка додають 20мл насиченого Na₂CO₃ і цю водну частину екстрагують CHCl₃ (2x50мл). Об'єднані частини CHCl₃ висушують (Na₂SO₄), розчинники видаляють під зниженим тиском і одержують 470мг (100%) N-1-[2-(N'-трет-бутоксикарбоніл-N'-[2-[N-(аміноетил)-N-трет-бутоксикарбоніл]аміноетил]аміноетил]феназин-1-карбоксаміду. ¹H ЯМР (CDCl₃) d 1,38(br s, 9H, C(CH₃)₃), 1,43(br s, 9H, C(CH₃)₃), 2,78(t, J=6,5 Гц, 2H, NH₂), 3,18-3,70(m, 10H, 5xCH₂), 3,81-3,90(m, 2H, CH₂), 7,89-8,00(m, 3H, ArH), 8,21-8,43(m, 3H, ArH), 9,00(br s, 1H, ArH), 11,08(br s, 1H, CONH).

Реакція акридин-1-карбонової кислоти (192мг, 0,86ммоль) з CDI (210мг, 1,29ммоль) дає імідазолід, який відділяють, як описано вище. Імідазолід суспендують у 20мл ТГФ і з помішуванням повільно додають розчин 470мг (0,86ммоль) одержаного раніше аміну у 10мл ТГФ. Реакційну суміш залишають перемішуватись при кімнатній температурі протягом 18год., після чого під зниженим тиском видаляють розчинник, а залишок розділяють між CH₂Cl₂ (100мл) і 1М Na₂CO₃ (50мл.). Шар CH₂Cl₂ висушують Na₂SO₄, а розчинник видаляють під зниженим тиском, одержуючи залишок, який очищують хроматографією на глиноземі (елюент - 0,5% MeOH у CH₂Cl₂) і одержують 568мг (89%) N-1-(2-{[2-{[акридиніл-4-карбоніл]аміно}етил]-N'-трет-бутоксикарбоніл]аміноетил]феназин-1-карбоксаміду у вигляді жовтого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,42(br s, 9H, C(CH₃)₃), 1,46(br s, 9H, C(CH₃)₃), 3,37-3,69(m, 10H¹, 5xCH₂), 3,81-3,89(m, 2H, CH₂), 7,09-7,15(m, 1H, ArH), 8,99(br s, 1H, ArH), 7,25(t, J=7,4 Гц, 1H, ArH), 7,36(d, J=8,3 Гц, 1H, ArH), 7,64(t, J=7,2 Гц, 1H, ArH), 7,83-7,97(m, 4H, ArH), 8,11-8,27(m, 3H, ArH), 8,31-8,45(m, 2H, ArH), 8,53-8,61(br s, 1H, ArH), 8,89-8,99(brs, 1H, ArH), 11,10(s, 1H, CONH (феназин)), 12,52(s, 1H, CONH (акридин)).

Газ HCl пропускають бульбашками через MeOH до сильного закислення розчину, що перевіряється рН-індикаторним папером. Одержаний раніше захищений амін розчиняють у 20мл цього розчину і перемішують при кімнатній температурі протягом 18 год. Під зниженим тиском видаляють MeOH, а залишок розчиняють у насиченому Na₂CO₃ (50мл) і екстрагують CHCl₃ (3x50мл). Об'єднані екстракти CHCl₃ висушують (Na₂SO₄) і після видалення під зниженим тиском розчинника одержують 159мг (96%) N-1-(2-((2-((акридиніл-4-карбоніл)аміно)етил)аміно)етил)аміно)етил)феназин-1-карбоксаміду (79) у вигляді жовтої твердої речовини. Точка плавл. 173-1760С (CH₂Cl₂/MeOH). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2,83-2,96(m, 6H, 3xCH₂), 3,07(t, J=5,9 Гц, 2H, CH₂), 3,46(q, J=5,3 Гц, 2H, CH₂), 3,80(q, J=5,8 Гц, 2H, CH₂), 7,01 (t, J=7,8 Гц, 2H, ArH), 7,25(ddd, J=8,1, 7,2, 0,9 Гц, 1H, ArH), 7,32(d, J=8,2 Гц, 1H, ArH), 7,55(br s, 1H, ArH), 7,6q(ddd, J=8,3, 7,0, 1,5 Гц, 1H, ArH), 7,79-7,90(т, 4H, ArH), 8,12-8,16(т, 2H, ArH), \ 8,26(dd, J=8,7, 1,5 Гц, 1H, ArH), 8,39(dd, J=8,1, 1,3 Гц, 1H, ArH), 8,43(dd, J=8,1, 1,4 Гц, 1H, ArH), 8,89(dd, J=7,1, 1,5 Гц, 1H, ArH), 11,11(s, 1H, CONH (феназин)), 12,20(s, 1H, CONH (акридин)).

Приклад 80. Біологічні випробування сполук згідно з винаходом in vitro.

Цитотоксичність сполук згідно з винаходом in vitro оцінювалась на лініях лейкемії Р388 мишей, лінії пізньої карциноми легенів Льюїса у мишей (ПКЛЛ) і лінії лейкемії дикого типу людини (Jurcat; JLL). Клітини вирощувались за процедурою, описаною у Finlay et al. {Oncol. Res. 1994, 6, 33-37} і у Eur. J. Cancer, 1996, 32A, 708-714, а придушення росту оцінювалось на клітинах культури, вирощених на платах для мікрокультур, при 4 x10⁵ (Р388), 10³ (ПКЛЛ) і 3,75x10³ (лінії Jurcat) на комірку, протягом 3 (Р388) або 4 днів у присутності ліків. Ріст клітин визначався поглинанням [³H]TdR (Р388) (Marshall et al., J. Natl. Cancer Inst, 1992, 84, 340-345) або тестами з використанням сульфородаміну (Skehan et al., J. Natl. Cancer Inst, 1990, 82, 1107-1112). Незалежні випробування повторювали двічі, коефіцієнти варіації становили 12% (Р388), 12% (ПКЛЛ) і 6,3% (JLc).

Таблиця II

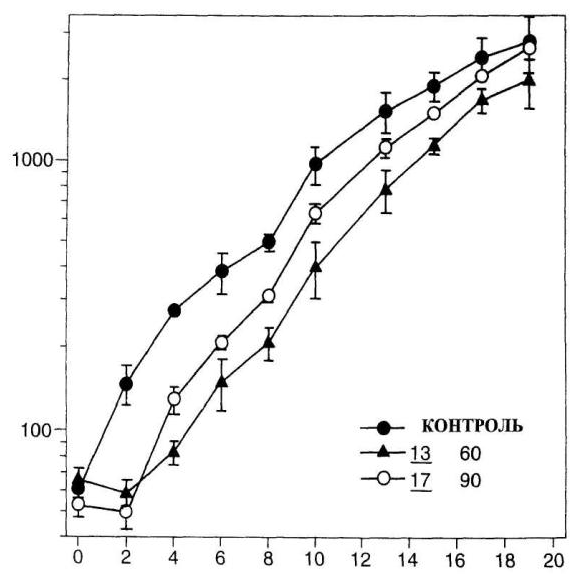
Біологічна активність окремих сполук формули (I) з табл.I.

№	значення ІK ₅₀ (nM)		
	Р388	LLTC	
6		<6	11
7	170		
8		738	1540
9		1086	2543
10	>620	167	345
11		32	87
12		8	33
13	10	7	28
14	15	39	114
15	76	17	58
16	27	20	52
17	59	13	66
18	49	17	69
19	1	165	380
20		322	223
21	370	73	275
22	1370	795	1640
23	1500	2079	2079
24	1630	1620	1300
26		20	147
27	138	36	99
28	190	<24	137
29	220	36	226
31	1293	141	250
33	56	81	110
34	320	209	473
35	260	81	93
36	140	18	102
38	520	119	137
41		151	209
42		74	300

43	600	64	195
44		83	274
45		142	175
46		24	30
47		2.2	4.8
51	500	1310	1250
52		120	172
53		8.8	14
54	44	8.5	16
55	2130	671	1550
56	972	183	760
57	35	3.2	11
58	*	1.1	3.8
59	41	8.8	20.3
60	*	5.0	13
61	435	48	208
62	204	12	74
63	12300	8370	2370
64	94	43.5	42.3
65	26	5.3	21.3
66	33	5.2	9.8
67	*	17	85
68	*	33.6	1.2
69	*	3.9	0.55
70	*	112	8.7
71	24	7.7	0.6
72	630	>50	6.9
73	<6.2	1.2	0.24
74	39	10.5	0.6
75	*	78	272
76	*	1.8	8.8
77	*	19	31

Випробування in vivo

Окремі сполуки формули (I) виявили активність in vivo проти підшкірних пухлин 38 товстої кишки у мишей. Відповідні дані наведено на фіг.1 для сполук 13 (при 60мг/кг) і 17 (при 90мг/кг). У цьому тесті пухлини 38 товстої кишки вирощували підшкірно з фрагментів розміром 1мм², імплантованих підшкірно у одному боці анестезованої миші (пентобарбітон - 90мг/кг). Лікування починали, коли вони досягали розміру приблизно 4 мм (звичайно через 7 днів). Миші були розділені на групи по 5: контрольну і групи, що одержали лікування, причому середні розміри пухлини були однаковими у усіх групах. Ліки вводились ін'єкцією у вигляді розчинів у воді або у 15%-му водному етанолі дозою 0,01мл на г маси тіла. Цю дозу вводили двома рівними порціями з інтервалом 1год. Миші перебували під уважним наглядом і їх зважили через 7 днів, щоб визначити втрату маси внаслідок дії ліків. Мишей вбивали, коли середній діаметр пухлини перевищував 30мм. Діаметр пухлин виміряли кронциркулем тричі щотижня, а об'єм пухлини обчислювали за формулою $0,52a^2b$, де a,b - мала і велика вісі пухлини. Дані нанесено у напівлогарифмічному масштабі (середній об'єм пухлини у функції тривалості лікування). Обчислення часу, потрібного для зростання пухлини у чотири рази порівняно з об'ємом до початку лікування, дозволяє визначити затримку зростання пухлини порівняно з контрольною групою мишей.



Фиг. 1

