

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Курский государственный университет»

На правах рукописи

**БОГАТЫРЕВ**

**Кирилл Викторович**

**НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 9-ОКСОАКРИДИНКАРБОНОВЫХ  
КИСЛОТ И 9-АМИНОАКРИДИНОВ, СОДЕРЖАЩИЕ  
ПЯТИЧЛЕННЫЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЙ ФРАГМЕНТ**

Специальность 02.00.03 – *Органическая химия*

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание учёной степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель: кандидат химических наук,  
доцент Кудрявцева Т. Н.

Курск – 2016

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	3
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	7
1.1 Методы синтеза сложных эфиров и амидов акридонкарбоновых кислот .....	7
1.2 Способы получения $N^9$ -замещенных акридин-9-аминов.....	16
1.3 Области применения акридонкарбоновых кислот и их производных ...	19
1.4 Биологическая активность $N^9$ -замещенных акридин-9-аминов.....	26
<b>ГЛАВА 2 СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ АКРИДОНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ</b> .....	34
2.1 Прогноз биологической активности соединений в PASS Professional 2010.1 ..	34
2.2 Синтез исходных соединений .....	34
2.3 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловые эфиры акридонкарбоновых кислот.....	35
2.4 2-(2-метил-5-нитро-1 <i>H</i> -имидазол-1-ил)этиловые эфиры акридонкарбоновых кислот .....	45
2.5 Тетрагидрофуран-2-илметиловые и фуран-2-илметиловые эфиры акридонкарбоновых кислот .....	60
2.6 Амиды акридонкарбоновых кислот .....	65
2.7 4-(3-тиоксо-3 <i>H</i> -1,2-дитиол-5-ил)фениловые эфиры акридонкарбоновых кислот. ....	70
<b>ГЛАВА 3 СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ <math>N^9</math>-ЗАМЕЩЕННЫХ АКРИДИН-9- АМИНОВ</b> .....	73
<b>ГЛАВА 4 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ</b> .....	91
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	147
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ</b> .....	149
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b>	

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Производные акридина и акридин-9(10*H*)-она (акридона) в настоящее время привлекают внимание исследователей, так как обладают целым рядом полезных свойств: биологической активностью (противоопухолевой, антибактериальной, противовирусной, антипаразитарной и др.), способностью к флуоресценции, позволяющей применять их в качестве флуоресцентных меток, индикаторов и реагентов в аналитической химии. Некоторые производные акридина – эффективные и ценные красители.

Отдельно следует отметить (9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)уксусную кислоту (акридонуксусную кислоту, АУК) и ее производные – соединения, сочетающие в себе высокую биологическую активность с низкой токсичностью и отсутствием мутагенного и канцерогенного действия на организм человека. В отечественной медицине широко применяются противовирусные и иммуномодулирующие препараты на основе АУК, наиболее известный из которых – циклоферон. Одним из перспективных направлений в последнее время является исследование новых фармакологических свойств производных акридонуксусной кислоты: противоопухолевой активности и иммуномодулирующего действия при лечении бактериальных инфекций. Поэтому целенаправленный поиск и разработка удобных методов синтеза новых биологически активных веществ среди производных акридона и акридина, в частности, производных акридонуксусной кислоты, является весьма актуальной задачей.

Работа является частью научных исследований, проводимых на кафедре химии Курского государственного университета в рамках базовой части государственного задания в сфере научной деятельности, научный проект № 1399.

**Целью работы** является разработка эффективных способов синтеза новых производных акридонкарбоновых кислот и 9-аминоакридина,

содержащих две фармакофорные группы – трициклическую систему акридона\акридина и различные пятичленные гетероциклические фрагменты, а также выявление в рядах полученных соединений перспективных антибактериальных агентов.

### **Научная новизна.**

На основе результатов компьютерной оценки потенциальной биологической активности, впервые осуществлен целенаправленный синтез новых производных акридонуксусных и 4-[(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)метил]бензойной кислот, 9-оксо-9,10-дигидроакридин-2- и 4-карбоновых кислот (2- и 4-карбоксиякридонов), 9-аминоакридинов и 9-карбоксиякридина, содержащих пятичленные гетероциклические фрагменты (тиазольный, имидазольный, изоксазольный, фурановый, тетрагидрофурановый, тиadiaзольный и др.).

Методами УФ-, ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопии и масс-спектрометрии подтверждена структура впервые синтезированных соединений. Исследована *in vitro* антибактериальная активность ряда полученных продуктов против группы тест-штаммов патогенных микроорганизмов (*E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Pr.vulgaris*, *S. aureus*, *B. subtilis*, *C. albicans*). Определены кинетические параметры реакций переэтерификации бутиловых эфиров различных акридонуксусных кислот 4-метил-5-(2-гидроксиэтил)тиазолом.

### **Научная и практическая значимость.**

Синтезировано 110 новых соединений – производных акридона, акридина и N-фенилантраниловой кислоты, содержащих пятичленные гетероциклические фрагменты. Для каждой серии полученных соединений разработаны наиболее удобные способы синтеза, обеспечивающие высокие выходы целевых продуктов и наименее трудоемкую их очистку.

Для некоторых веществ проведена оптимизация геометрии молекул в газовой фазе методом DFT (функционала плотности) в параметризации B3LYP в базисе STO 6-31G(d,p), вычислены соответствующие длины связей и валентные углы.

Осуществлен компьютерный прогноз спектра потенциальной биологической активности синтезированных соединений в программе PASS Professional 2010.1.

Найдено, что ряд синтезированных соединений по некоторым показателям эффективнее ингибирует рост микроорганизмов, чем известные антибактериальные препараты риванол и метронидазол.

Установлен ряд закономерностей влияния структуры полученных веществ на их биологическую активность, изучено влияние различных заместителей в акридоновом, акридиновом или пятичленном гетероциклическом фрагменте на антибактериальную активность некоторых исследованных соединений.

**Положения, выносимые на защиту:**

- способы получения сложных эфиров, амидов различных акридонкарбоновых кислот, а также  $N^9$ -замещенных акридин-9-аминов, содержащих пятичленные гетероциклические фрагменты;
- изучение структуры синтезированных веществ методами ИК, ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$  спектроскопии и масс-спектрометрии;
- оценка антибактериальной активности ряда полученных соединений против тест-штаммов патогенных микроорганизмов;
- особенности влияния структуры веществ на их биологическую активность.

**Апробация результатов работы.** Основные положения диссертации и результаты работы обсуждались на VII Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием по химии и нанотехнологиям «Менделеев-2013» (Санкт-Петербург, 2013), Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2013» (Москва, 2013), XXIII Российской молодежной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2013), XIX Международном конгрессе молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2013» (Москва, 2013), V

Молодежной научно-технической конференции «Наукоемкие химические технологии - 2013» (Москва, 2013), III Всероссийской научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2014), Международном молодежном научном форуме «Ломоносов-2014» (Москва, 2014), XXIV Российской молодежной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2014), XV Международной научно-технической конференции «Наукоемкие химические технологии-2014» (Звенигород, 2014).

**Публикации.** Основные положения диссертационной работы опубликованы в 15 печатных работах, 4 из которых в рекомендованных ВАК журналах.

**Объем и структура работы.**

Диссертационная работа изложена на 166 страницах и состоит из введения, 4 глав, выводов, списка литературы и приложений, 22 таблиц, 80 схем, 8 рисунков. Список литературы насчитывает 142 наименования.

# ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1 Методы синтеза сложных эфиров и амидов акридонкарбоновых кислот

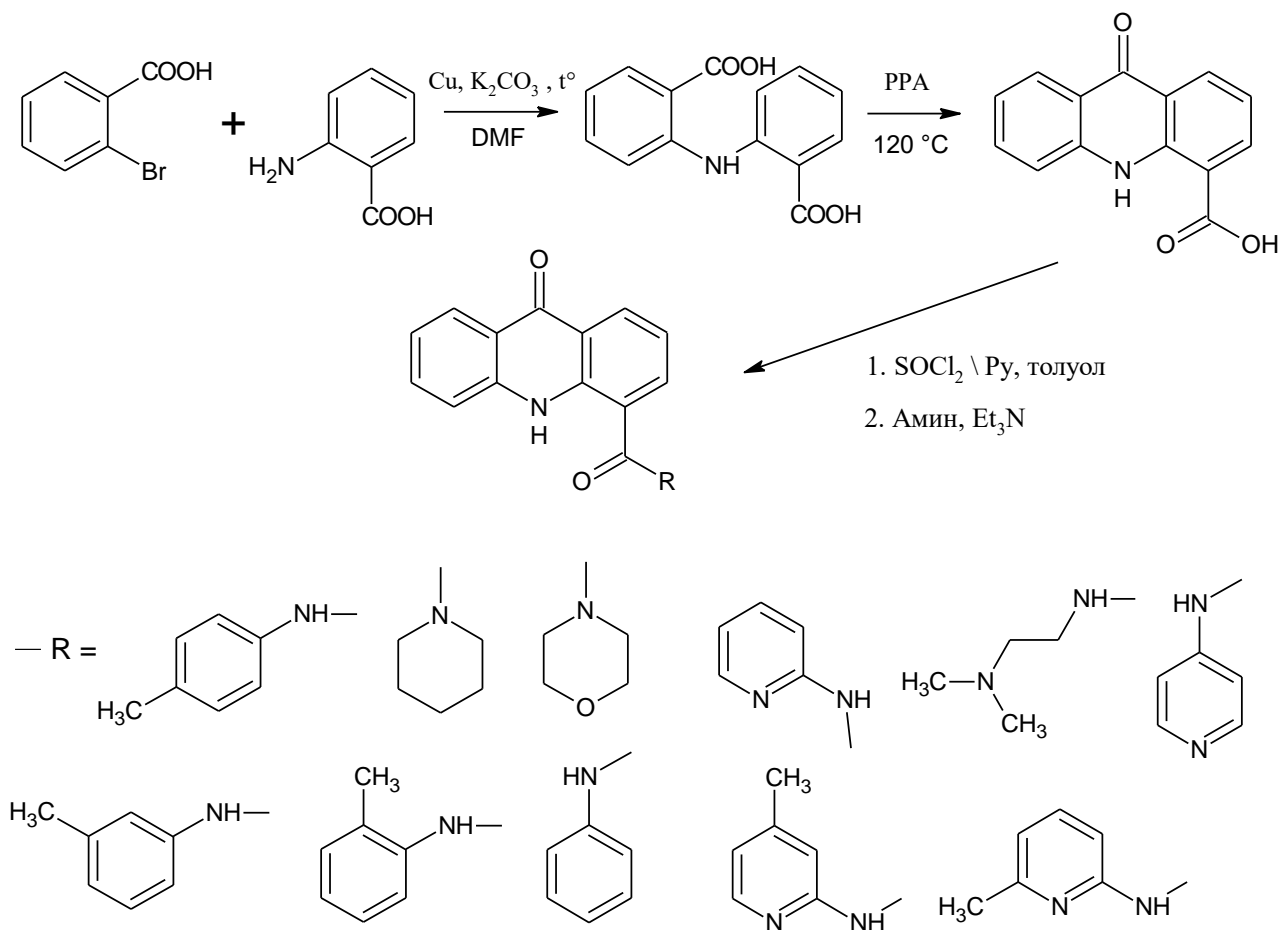
Активное исследование фармакологических и флуоресцентных свойств акридона и его производных способствовало детальному изучению и разработке эффективных и удобных методов синтеза основных соединений данного ряда: акридона, акридонуксусной кислоты, 2- и 4-карбоксиакридона [1-6]. Поэтому подробный обзор синтеза указанных выше исходных соединений не представляется необходимым.

Следует отметить, что для синтеза сложных эфиров и амидов акридонкарбоновых кислот вполне подходят методы и реакции, используемые для получения аналогичных соединений различных ароматических кислот. Однако необходимо учитывать особенности структуры акридонного фрагмента и обусловленные им физические свойства соответствующих акридонкарбоновых кислот. Так, акридонуксусная кислота (АУК) и 4-карбоксиакридон (4-КА) – высокоплавкие кристаллические соединения желтого цвета, хорошо растворимы только в ДМФА и ДМСО (4-карбоксиакридон растворяется при нагревании).

В литературе можно найти примеры синтеза некоторых производных акридонкарбоновых кислот, причем часто для получения необходимых веществ используются классические подходы и методы.

Так, серию амидов 4-карбоксиакридона, обладающих противовирусной активностью, синтезировали по общей схеме (1.1), представленной ниже, используя стандартный хлорангидридный метод [7].

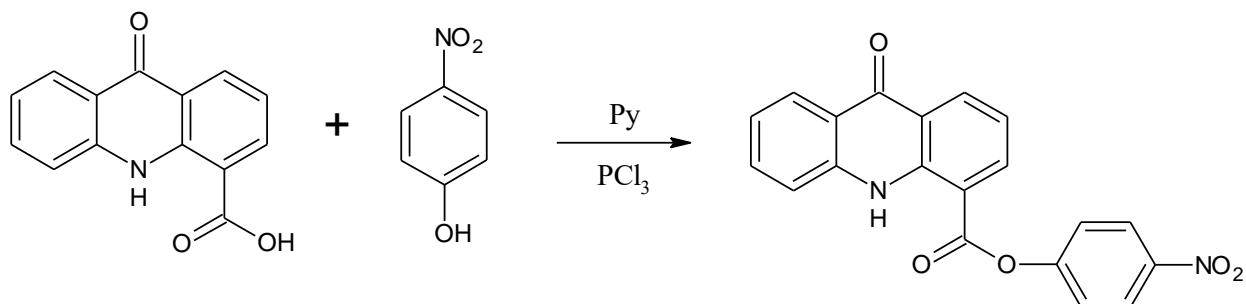
Схема 1.1



Исходный 4-карбоксиякридон авторы суспендировали в толуоле, затем добавляли тионилхлорид и пиридин и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3-4 ч. К полученному таким образом *in situ* хлорангидриду 4-карбоксиякридона прибавляли избыток соответствующего амина и триэтиламина и выдерживали реакционную массу еще 3 часа.

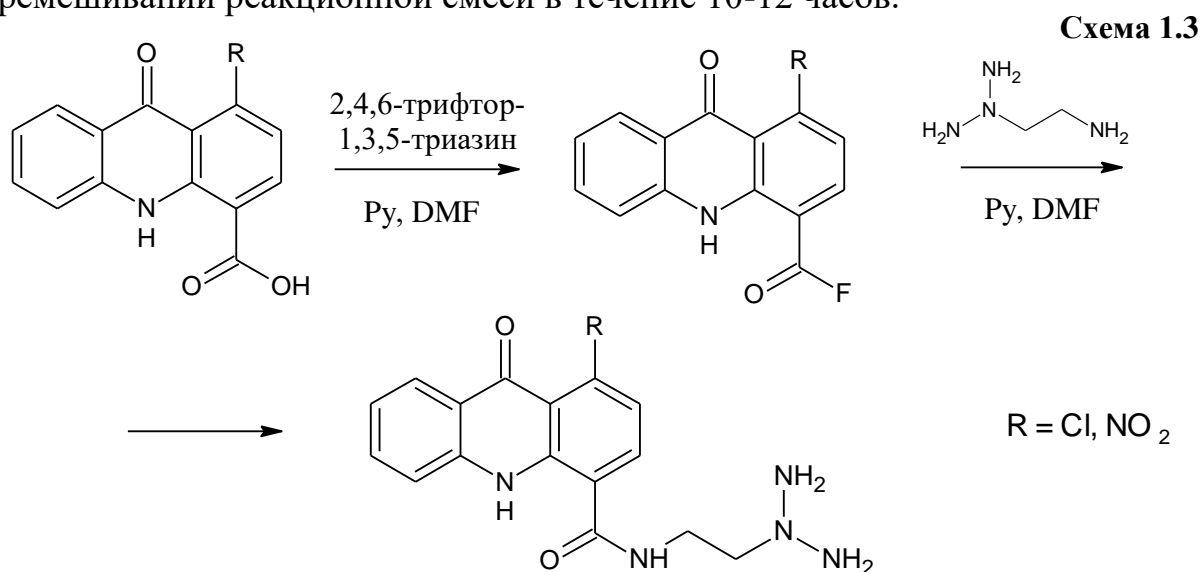
Аналогичные реакции можно проводить с использованием  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$  или  $\text{POCl}_3$ . Например, синтез *n*-нитрофенилакридон-4-карбоксилата (схема 1.2) авторы работы [8] осуществляли в пиридине в присутствии  $\text{PCl}_3$  при нагревании реакционной массы до 100 °С.

Схема 1.2

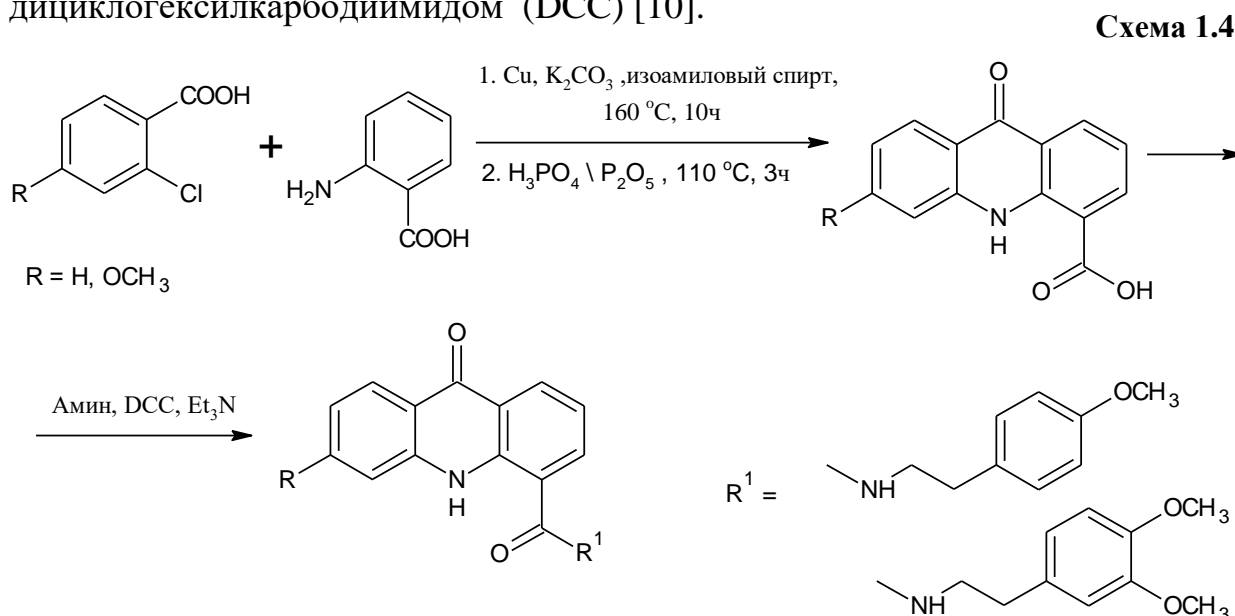




В данных реакциях возможно применение также такого реагента, как 2,4,6-трифтор-1,3,5-триазин (фтористый цианур). Так, для получения целевого продукта, изображенного на схеме 1.3, Брана с соавторами [9] действием фтористого цианура перевели исходный карбоксиакридон в карбонилфторид (схема 1.3). Реакцию проводили в ДМФА в присутствии пиридина в течение 4 часов при 0 °С в токе азота. Целевой амид синтезировали в аналогичных условиях, но при комнатной температуре и перемешивании реакционной смеси в течение 10-12 часов.



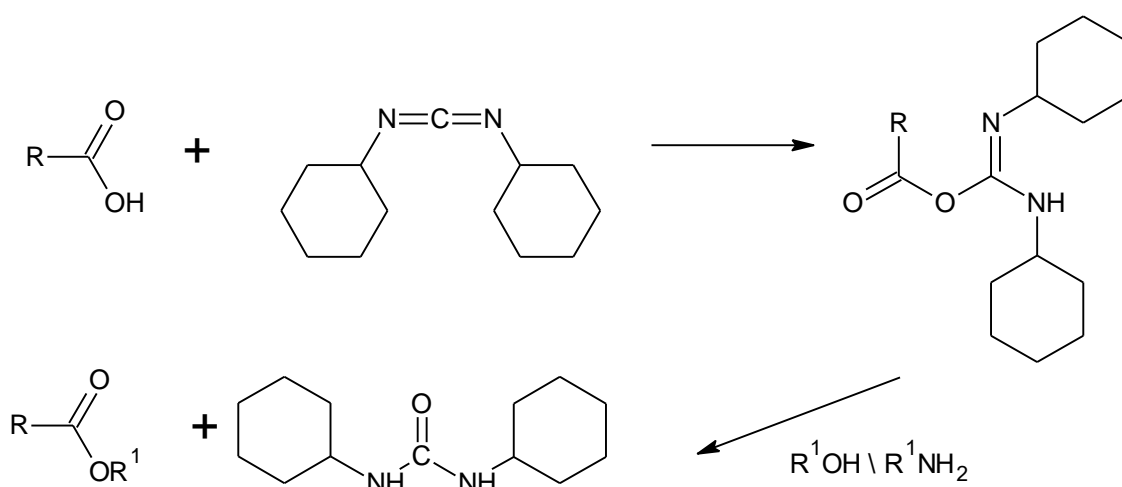
Амиды 4-карбоксиакридона (модуляторы множественной лекарственной устойчивости), синтез которых изображен на схеме 1.4, были получены путем активации карбоксильной группы *N,N*-дициклогексилкарбодиимидом (DCC) [10].



Карбодиимидная активация представляет собой наиболее универсальный метод этерификации и амидирования. Несмотря на то, что DCC оказывает раздражающее действие на кожу и дозируется в стехиометрических количествах либо в избытке, синтезы с его применением обладают рядом преимуществ. Обычно такие реакции протекают при комнатной температуре и условия являются настолько мягкими, что в качестве исходных могут быть взяты соединения с разнообразными функциональными группами и стерическим объемом [11, 12].

Механизм активации приведен на схеме 1.5.

Схема 1.5



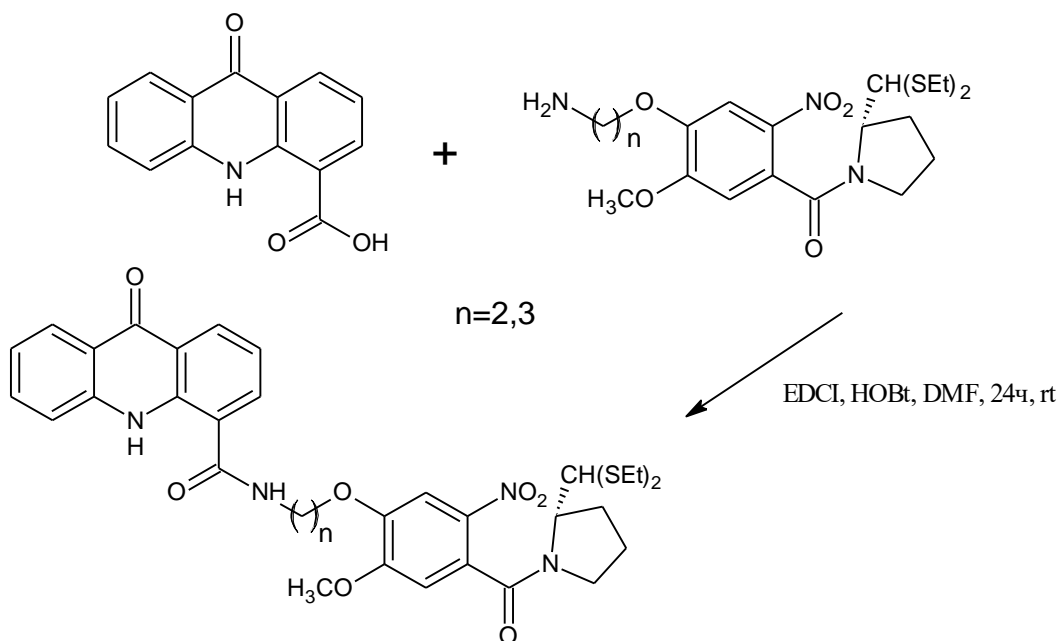
В качестве растворителей обычно используются дихлорметан или ДМФА, также в некоторых случаях способствует увеличению выхода целевых продуктов добавление каталитических количеств *n*-аминопиридинов (например *N,N*-диметиламинопиридина) [13]. Как видно из схемы 1.5, в ходе процесса образуется *N,N*-дициклогексилмочевина, плохо растворимая в органических растворителях. Следует отметить, что карбодиимидный синтез амидов карбоновых кислот обычно протекает легче и с более высокими выходами, чем аналогичные реакции для сложных эфиров, что объясняется более высокой нуклеофильностью аминов по сравнению со спиртами.

Для некоторых задач предпочтительно использовать другие карбодиимидные активаторы, например DIPC (диизопропилкарбодиимид), EDCI (1-этил-3-[3-диметиламино)пропил]карбодиимид (в ходе реакции

образует соответствующую мочевины, растворимую в воде в кислой среде, что значительно облегчает очистку целевых веществ), или EDAC (этилдиметиламинопропилкарбодиимид), нанесенный на полистирол–дивинилбензольную смолу и используемый для эффективного синтеза сложных эфиров, применяющихся для биоконъюгации [14].

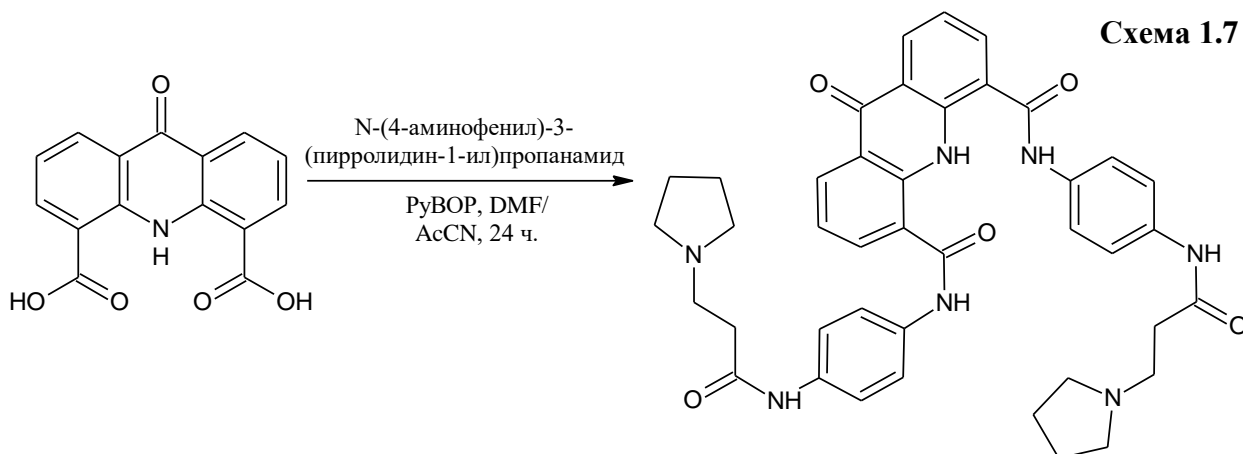
При участии в реакции амидирования малоактивного или пространственно затрудненного амина целесообразно использовать карбодиимид в сочетании с 1-гидроксibenзотриазолом (HOBT).

Схема 1.6

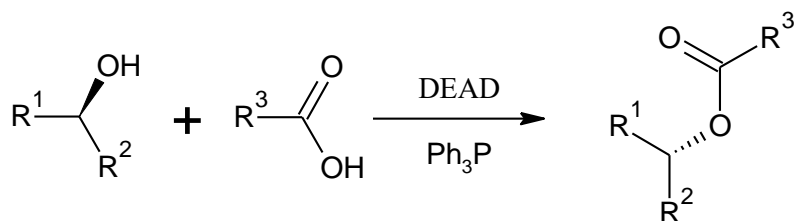


Синтез продуктов, приведенных на схеме 1.6, проводили в ДМФА в присутствии EDCI и 1-гидроксibenзотриазола при комнатной температуре в течение суток, выход составил около 50% [15]. Активирующее действие HOBT связано с его способностью образовывать с карбоновой кислотой реакционноспособные промежуточные эфиры, которые далее взаимодействуют с амином с получением соответствующего амида.

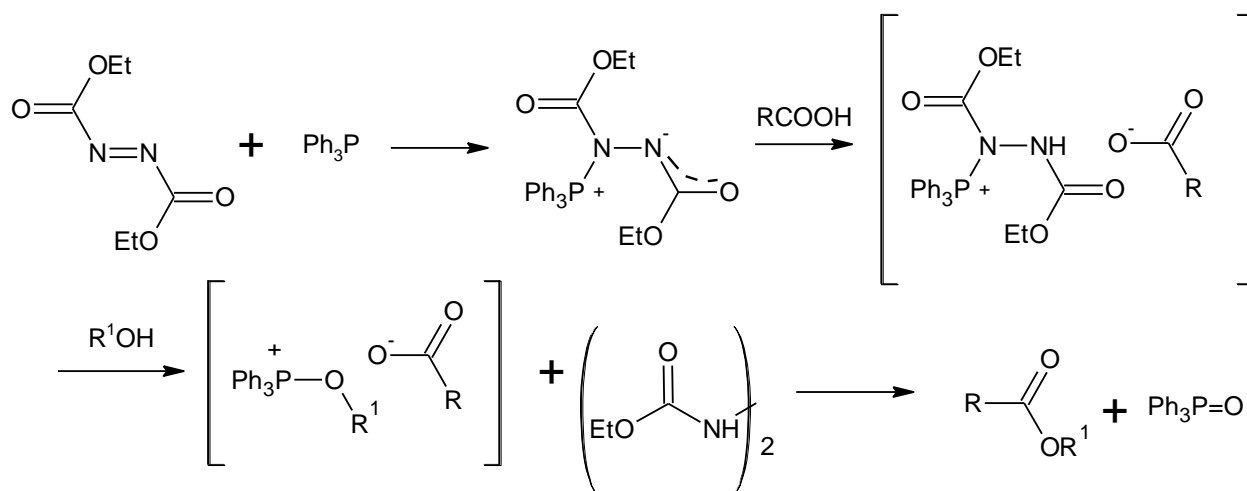
Для синтеза амидов карбоновых кислот также можно использовать в качестве активатора (бензотриазол-1-илокси)триспирролидинфосфоний гексафторфосфат (PyBOP), добавление карбодиимида в данном случае не требуется. Так, двойной амид 4,5-дикарбоксиакридона был синтезирован в смеси ДМФА\ацетонитрил в присутствии PyBOP и соответствующего амина при комнатной температуре в течение 24 часов (схема 1.7) [16].



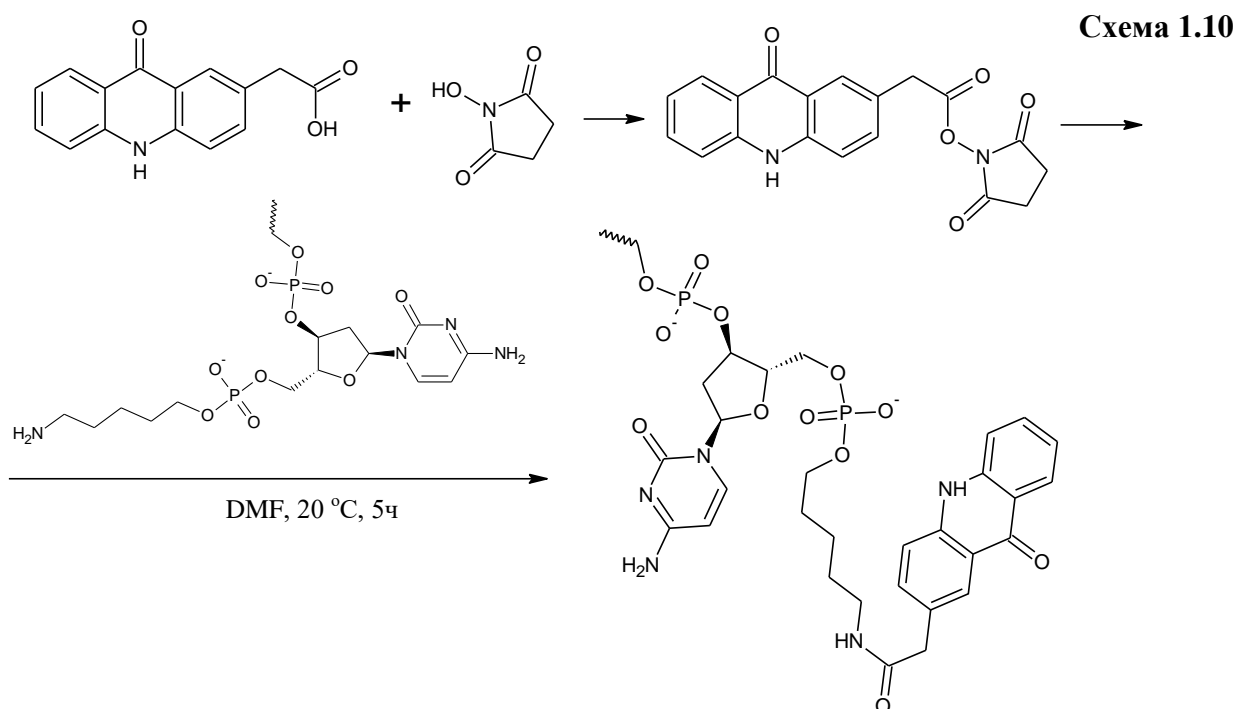
Сложные эфиры акридонкарбоновых кислот и спиртов, содержащих пятичленный гетероциклический фрагмент, можно синтезировать реакцией Мицунобу (схема 1.8):



Взаимодействие спирта и карбоновой кислоты в данном случае протекает гладко в нейтральных условиях при комнатной температуре либо при небольшом охлаждении смеси, при этом достигается высокая, стерео- и региоселективность процесса (реакция проходит с обращением конфигурации). Как правило, реакционную смесь обрабатывают диэтилазодикарбоксилатом (DEAD) и трифенилфосфином. На начальном этапе при взаимодействии  $\text{Ph}_3\text{P}$  и DEAD образуется цвиттерион, который затем реагирует с карбоновой кислотой с получением карбоксилата фосфония. При реакции этого интермедиата со спиртом генерируется ключевой промежуточный продукт, алкоксифосфониевая соль, которая подвергается нуклеофильной атаке карбоксилат-иона с образованием целевого эфира (схема 1.9) [17].



Амиды акридонкарбоновых кислот можно синтезировать, предварительно переведя соответствующие кислоты в высокореакционноспособные *N*-гидроксисукцинимидные эфиры. Именно такой подход был использован при получении продуктов, изображенных на схеме 1.10 [18].



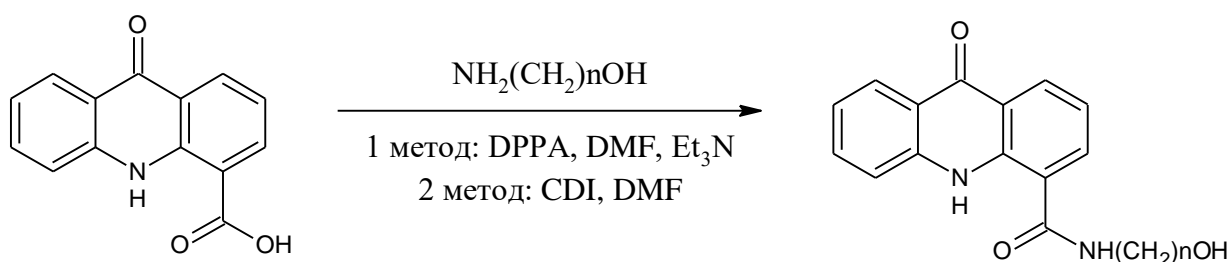
Синтез осуществляли в сухом ДМФА в токе азота в течение 10 часов при комнатной температуре. *N*-Гидроксисукцинимидный эфир данной акридонуксусной кислоты был выделен в виде порошка желтого цвета и использовался в следующей стадии без дополнительной очистки. Необходимо отметить, что эфиры *N*-гидроксисукцинимиды (NHS) – обычно

неустойчивые вещества в виду их высокой реакционной способности и могут разлагаться на воздухе, поэтому их часто синтезируют *in situ* без выделения.

На втором этапе реакцию с соответствующим амином осуществляли также в ДМФА при 25 °С в течение 5 часов. Необходимо отметить, что для синтеза соединения, содержащего тимидиновый фрагмент, авторы применили другой метод, заключающийся в активации данной акридонуксусной кислоты *N,N,N',N'*-тетраметил-*O*-(1*H*-бензотриазол-1-ил)уроний гексафторфосфатом (НВТУ) в присутствии *N,N*-диизопропилэтиламина (DIPEA) в сухом ДМФА [19].

На схеме 1.11 представлен синтез амидов 4-карбоксиакридона – исходных реагентов для синтеза веществ, обладающих противоопухолевой активностью.

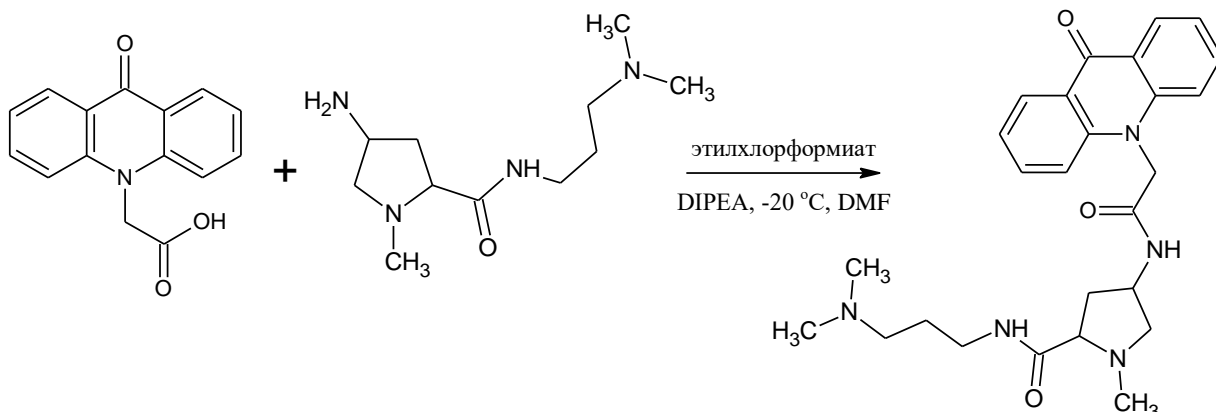
Схема 1.11



Главной трудностью синтеза целевых продуктов было использование в качестве нуклеофильных агентов различных аминоспиртов ( $n=2,3,4$ ). Для решения поставленной задачи авторы предложили 2 подхода. Согласно 1 методу реакцию проводили в сухом ДМФА в присутствии дифенилфосфорилазида (DPPA) при начальном охлаждении до 0 °С с последующим добавлением триэтиламина и перемешиванием смеси при 25 °С в течение 48 часов. Недостатком данного метода является то, что дифенилфосфорилазид высокотоксичный и потенциально взрывоопасный реагент. По 2 методу смесь 4-карбоксиакридона и 1,1'-карбонилдиимидазола (CDI) нагревали до 50 °С до полного растворения реагентов, затем охлаждали смесь до комнатной температуры и добавляли соответствующий гидрокси-ω-аминоалкил, перемешивая смесь 1 час [20].

На схеме 1.12 приведен синтез пирролсодержащего карбоксиамида акридонуксусной кислоты, используемого в качестве ДНК-интеркалятора:

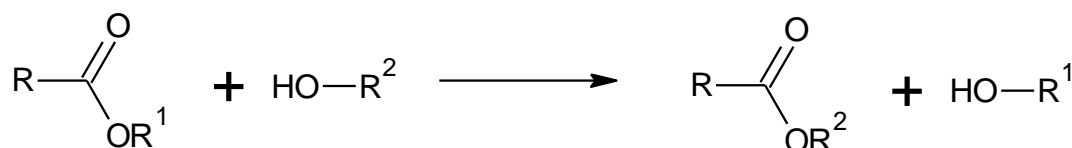
Схема 1.12



К растворенной в ДМФА АУК при  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  прибавляли этилхлорформиат и перемешивали смесь при данной температуре 20 мин. Далее добавляли соответствующий амин и *N,N*-диизопропилэтиламин и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов [21]. Этилхлорформиат в данной реакции способствовал образованию ангидрида АУК, который далее реагировал с амином.

Важную роль в органическом синтезе играет также реакция переэтерификации, которая становится особенно актуальной при невозможности прямой этерификации карбоновой кислоты соответствующим спиртом. Смысл данной реакции заключается в преобразовании одного сложного эфира в другой через перестановку спиртовой компоненты (схема 1.13):

Схема 1.13

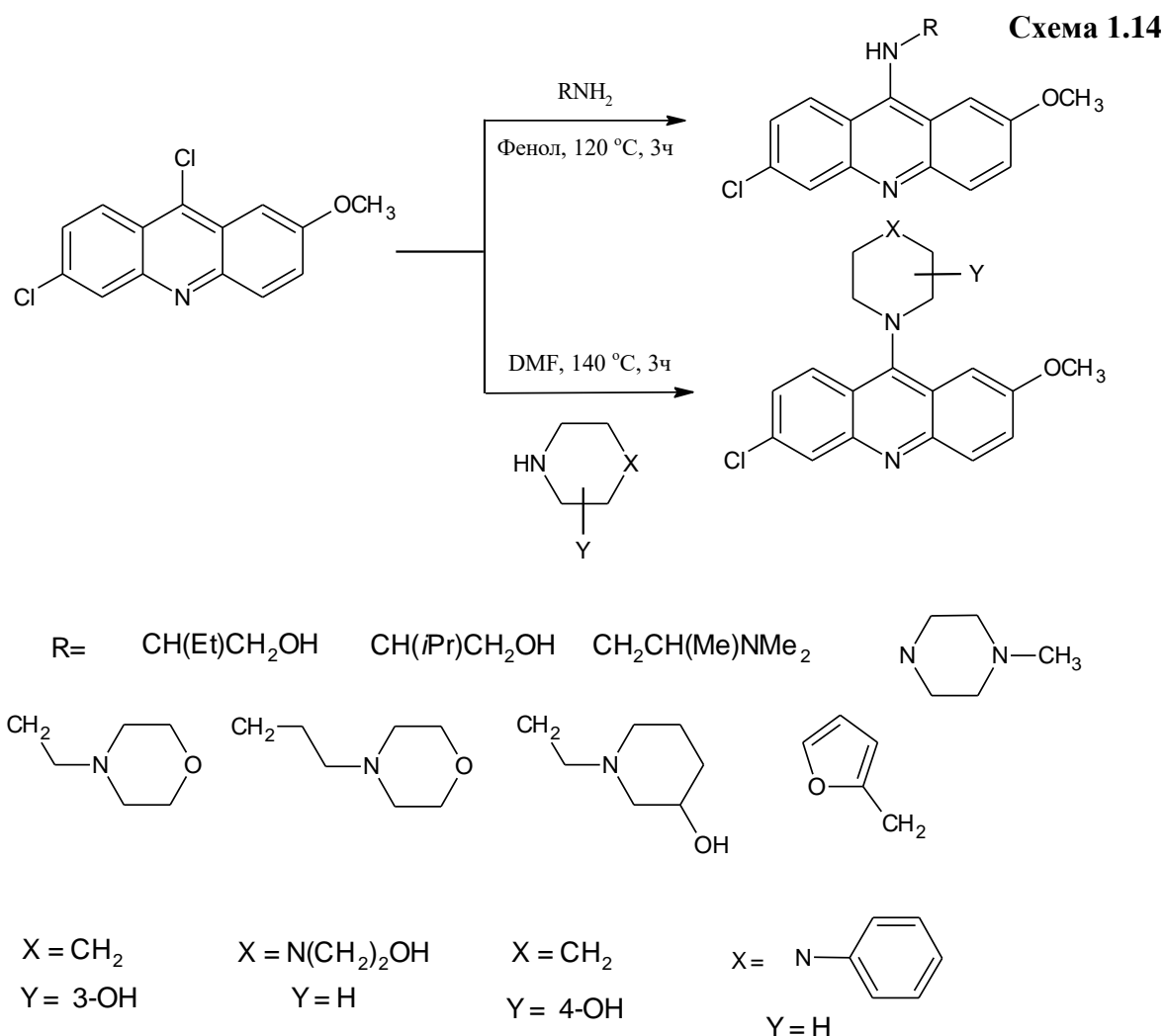


Данный процесс является равновесным, поэтому для достижения высоких выходов необходимо сместить равновесие в сторону целевого продукта, например, отгоняя образующийся спирт из реакционной смеси. Как правило, для переэтерификации необходим кислотный (HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, *n*-толуолсульфокислота, HBr, HI, HF, AcOH) или основной катализ (алкоголяты щелочных и щелочноземельных металлов, BuLi, поташ). [22]

## 1.2 Способы получения $N^9$ -замещенных акридин-9-аминов

Наиболее универсальным способом синтеза  $N^9$ -замещенных акридин-9-аминов является реакция 9-хлоракридина с соответствующими аминами, и в литературе можно найти большое количество конкретных примеров реализации данного метода с различными вариациями условий и растворителей.

Так, на схеме 1.14 приведен синтез серии  $N^9$ -замещенных акридин-9-аминов, проявляющей активность в отношении вируса бычьей диареи.



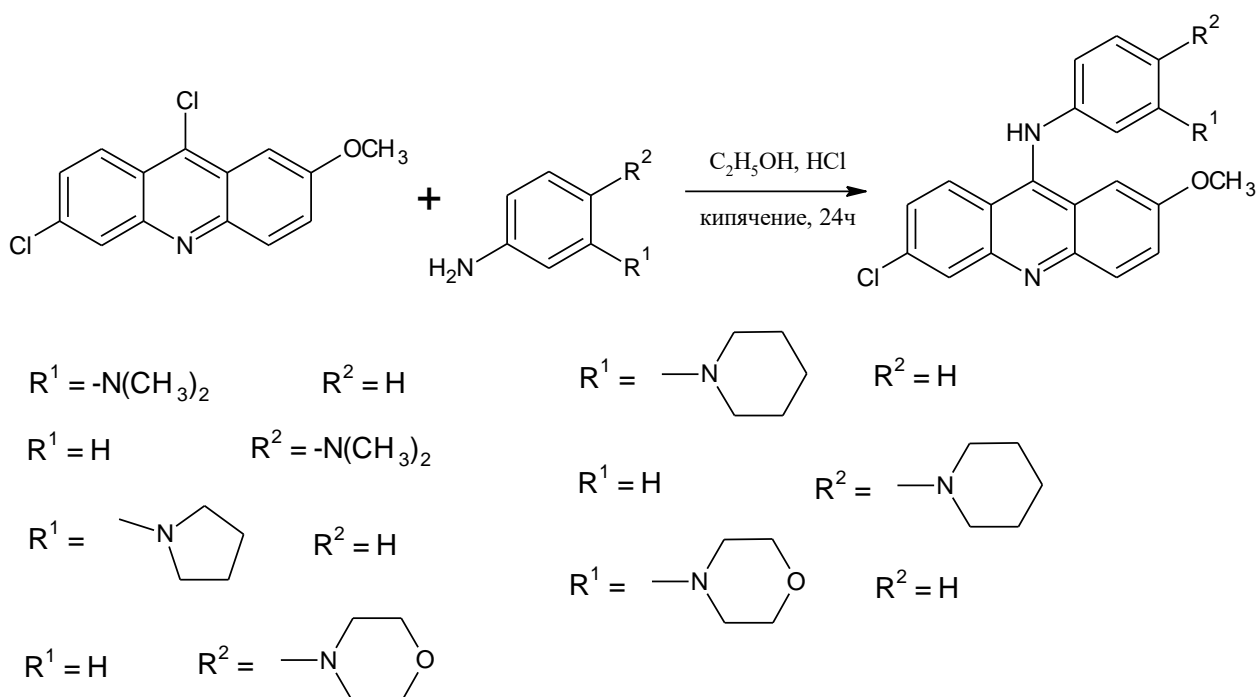
Целевые продукты были получены взаимодействием 6,9-дихлор-2-метоксиакридина, предварительно растворенным в феноле или ДМФА, с соответствующим амином в молярном соотношении 1:1 или 1:2 для первичных или вторичных аминов соответственно [23]. Следует отметить, что при нагревании 9-хлоракридинов в феноле образуются



высокорреакционноспособные 9-феноксипроизводные акридина, легко вступающие в реакцию с аминами.

Серия акридинов, обладающих антиприонной активностью, была получена (схема 1.15) кипячением в этаноле 6,9-дихлор-2-метоксиакридина в присутствии каталитических количеств концентрированной HCl в течение суток [24]. В этаноле (по аналогии с фенолом) 9-хлоракридин превращается в активное 9-этоксипроизводное, которое затем реагирует с соответствующим амином.

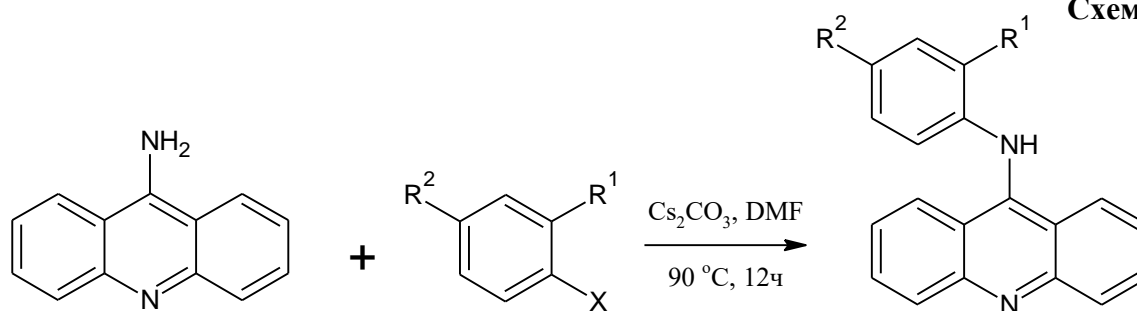
Схема 1.15



Следует отметить, что выбор в качестве исходного соединения 9-хлоракридина обусловлен его высокой химической активностью. Так, в литературе приводится достаточно немного описаний синтезов, где в качестве исходного вещества применялся бы 9-амиоакридин, химически менее активное, но значительно более стабильное вещество с энергетически выгодной структурой.

Для 9-амиоакридина описаны реакции нуклеофильного ароматического замещения различных галогенбензолов, активированных одним или двумя электроноакцепторными заместителями (1.16).

Схема 1.16

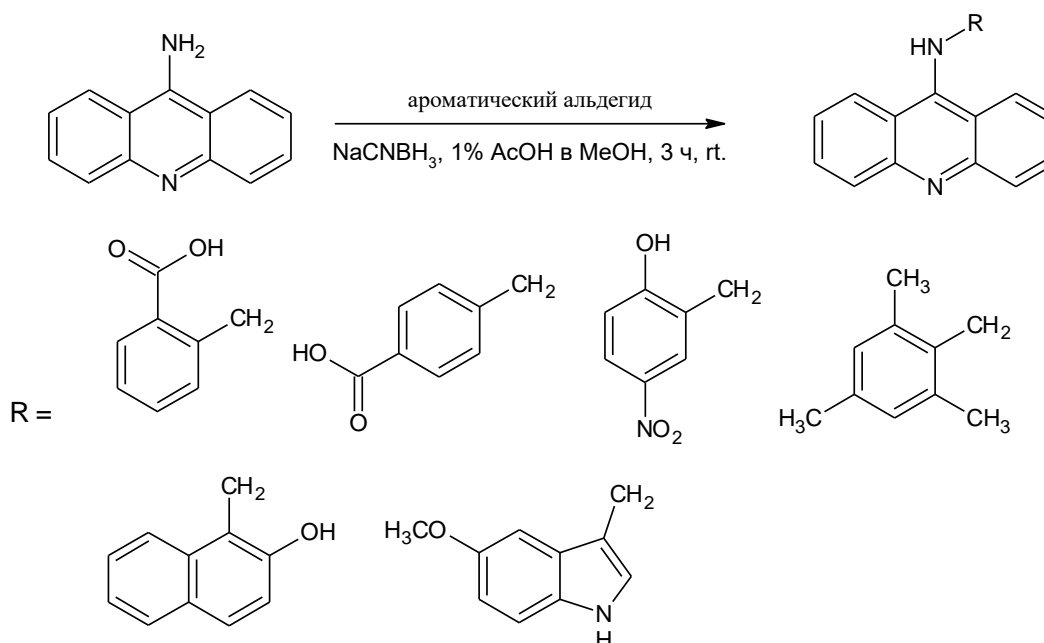


$R^1 = \text{NO}_2$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $X = \text{Br}$ ;  $R^1 = \text{NO}_2$ ,  $R^2 = \text{NO}_2$ ,  $X = \text{Cl}$ ;  $R^1 = \text{NO}_2$ ,  $R^2 = \text{CO}_2\text{H}$ ,  $X = \text{Cl}$ ;  $R^1 = \text{CF}_3$ ,  $R^2 = \text{CO}_2\text{Me}$ ,  $X = \text{F}$ ;  $R^1 = \text{NO}_2$ ,  $R^2 = \text{CN}$ ,  $X = \text{Cl}$

Реакции проводились в присутствии одного эквивалента (0,5 моль) карбоната цезия в ДМФА при 90 °С с получением замещенных 9-анилиноакридинов с хорошими выходами. По мнению авторов, уникальность данного метода заключается в том, что аналогичная реакция между соответствующими дезактивированными анилинами и 9-хлоракридином практически неосуществима, так как в итоге образуются смолистые примеси и остается смесь непрореагировавших исходных реагентов [25].

Авторами указанной выше реакции был также предложен метод восстановительного аминирования различных ароматических альдегидов 9-аминоакридином (1.17).

Схема 1.17

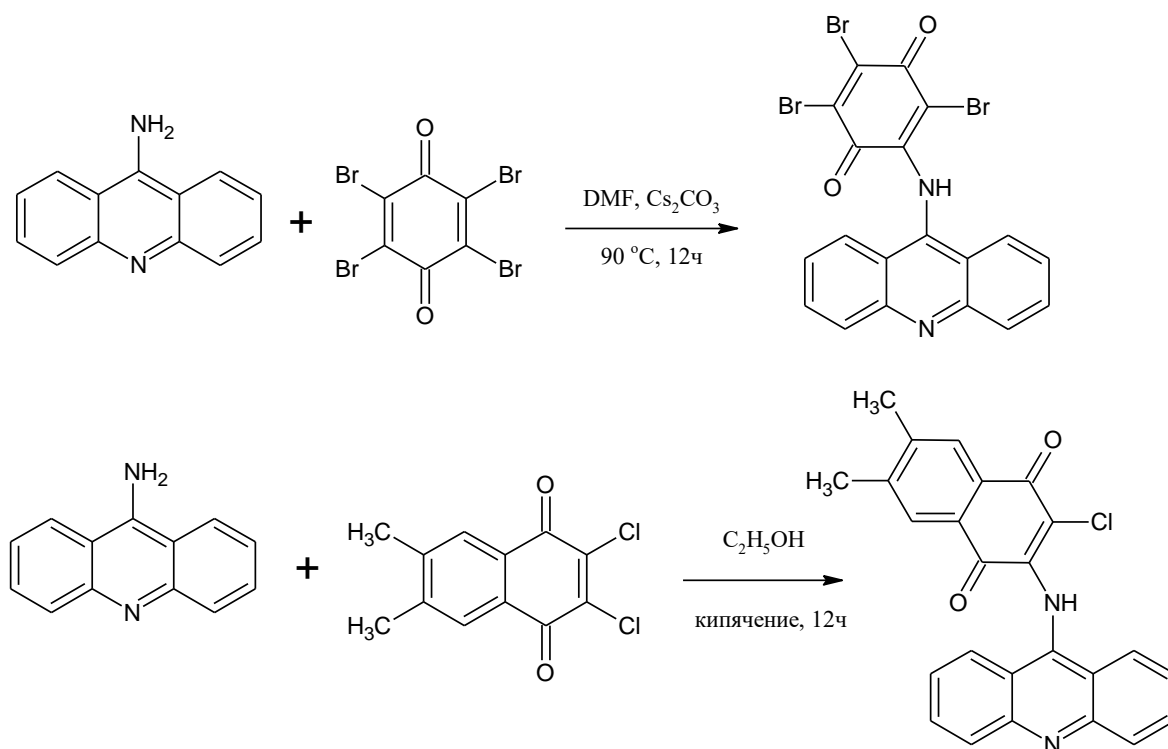


Реакцию проводили с использованием цианоборгидрида натрия в мягких условиях – слабокислой среде (1% АсОН в МеОН) и при комнатной температуре. Данные синтезы труднее осуществить с помощью

классического подхода, в котором 9-хлоракридин реагирует с бензиламинами, вследствие плохой коммерческой доступности замещенных бензиламинов [25].

Геллерман с соавторами описывают возможность реакции 9-аминоакридина с галогензамещенными хинонами с образованием  $N^9$ -замещенных акридин-9-аминов (1.18):

Схема 1.18

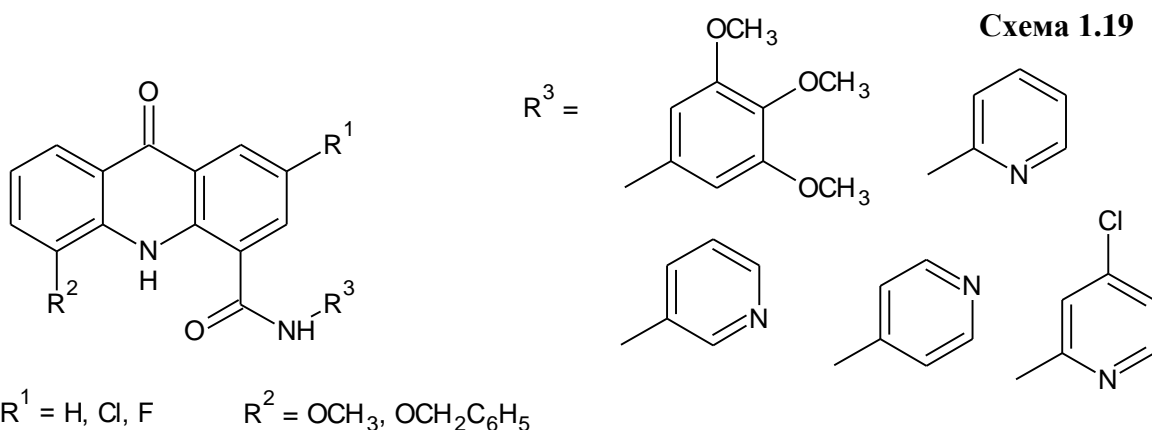


Синтез проводили в ДМФА в присутствии карбоната цезия при нагревании до 90 °С в течение 12 часов в случае тетрабромхинона, либо кипячением в этаноле при использовании дихлорзамещенного нафтохинона; при образовании целевого продукта отмечено характерное окрашивание смеси в темно-красный цвет [26,27].

### 1.3 Области применения акридонкарбоновых кислот и их производных

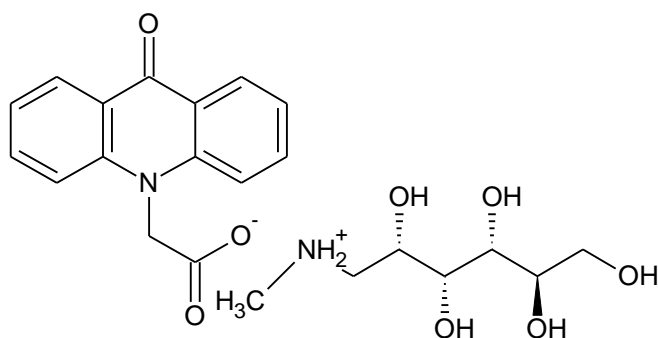
Различные биологически-активные производные акридонкарбоновых кислот (АКК) активно изучаются в последнее время в качестве противовирусных и противоопухолевых агентов, многие соединения данного ряда используются как флуоресцентные метки и аналитические реагенты.

Так, некоторые амиды незамещенного 4-карбоксиякридона, структуры и синтез которых представлены на схеме 1.1 и амиды 4-карбоксиякридона, содержащего заместители в акридоновом ядре (схема 1.19) являются эффективными ингибиторами активности фермента NS3 геликазы, подавляющими субгеномную репликацию вируса гепатита С.



Механизм действия данных соединений, вероятно, заключается в их способности к интеркаляции в двухцепочечные нуклеиновые кислоты с сильной специфичностью по отношению к двухцепочечной РНК, хотя также нельзя исключить возможность их непосредственного взаимодействия с вирусными ферментами [7, 28].

Следует отметить, что противовирусной активностью обладают также акридонуксусная кислота и ее производные (соли, эфиры) – группа соединений, отличающихся целым рядом ценных фармакологических свойств, сочетающих высокую биологическую активность с низким уровнем токсичности при отсутствии мутагенного, аллергенного, тератогенного, эмбриотоксического и канцерогенного действия на организм человека. АУК не накапливается в организме, не происходит также ее метаболическое расщепление в печени. В настоящее время в отечественной медицине активно применяются такие препараты на основе АУК, как камедон, неовир, анандин, циклоферон (схема 1.20).



АУК одновременно сочетает в себе высокую липофильность, обусловленную плоским акридоновым ядром, и гидрофильность за счет кольцевой кетогруппы и бокового остатка уксусной кислоты у атома азота. Такая уникальная химическая структура определяет высокую биологическую активность АУК, обусловленную легким проникновением в ткани и органы и возможным влиянием на рецепторы клетки и метаболизм организма в целом. Впервые противовирусная активность акридонуксусной кислоты и ее производных была доказана американскими учеными в 1972 г. – в ходе испытаний была обнаружена эффективность натриевой соли АУК против вирусов леса Семлики, западного и восточного энцефалита, гриппа и герпеса. В результате дальнейших исследований было открыто, что противовирусная активность акридонуксусной кислоты в отношении ряда вирусов связана с индукцией в организме эндогенного интерферона [3,4,29-39].

В последнее время активно исследуются другие фармакологические свойства производных акридонуксусной кислоты [40]. Так, была обнаружена их эффективность при лечении различных онкологических заболеваний [41-44] и иммуномодулирующее действие при лечении бактериальных инфекций [45-48].

Необходимо отметить, что производные 4-карбоксиякридона также активно изучаются в качестве средств борьбы с онкологическими заболеваниями. Так, противоопухолевой активностью обладает серия аналогов мурамилдипептида и нормурамилдипептида, модифицированных с помощью формирования сложноэфирной связи между карбоксильной группой изоглутамина и гидроксильной функцией соответствующих

производных 4-карбоксиякридона, синтез которых представлен на схеме 1.11 [20].

Пирролобензодиазепиновые гибриды, связанные с акридоновой кольцевой системой в С-8 положении (схема 1.21) обладают способностью интеркалировать в молекулу ДНК и таким образом могут выступать в качестве перспективных противоопухолевых агентов [15].

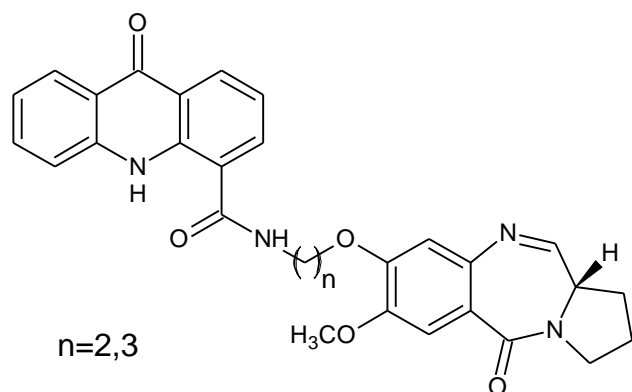


Схема 1.21

Аналогичные свойства ДНК-интеркаляторов характерны для олигопиррольных карбоксамидов различных акридонкарбоновых кислот (схема 1.22) [21].

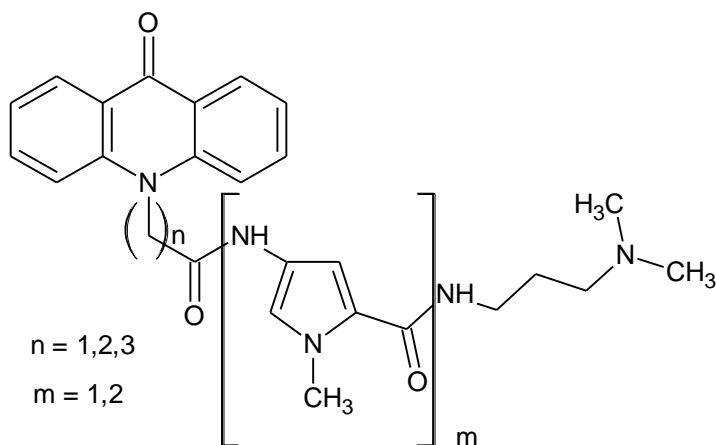


Схема 1.22

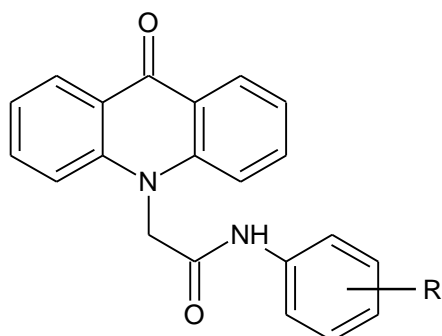
Вещества, структура и метод синтеза которых изображен на схеме 1.4, являются ингибиторами белка ABCG2, вызывающего явление множественной лекарственной устойчивости при лечении рака груди различными противоопухолевыми препаратами, способствуя их выведению из раковых клеток [10].

Авторами работы [49] синтезирована серия фенилкарбоксамидов АУК (схема 1.23) и исследована их противоопухолевая активность в отношении

трех раковых клеточных линий: груди (MCF-7), шейки матки (HeLa) и аденокарциномы легкого (A-549).

Продукты, содержащие карбоксильную группу во 2 и 4 положении фенильного фрагмента, показали хорошую цитотоксическую активность против рассматриваемых клеточных линий рака.

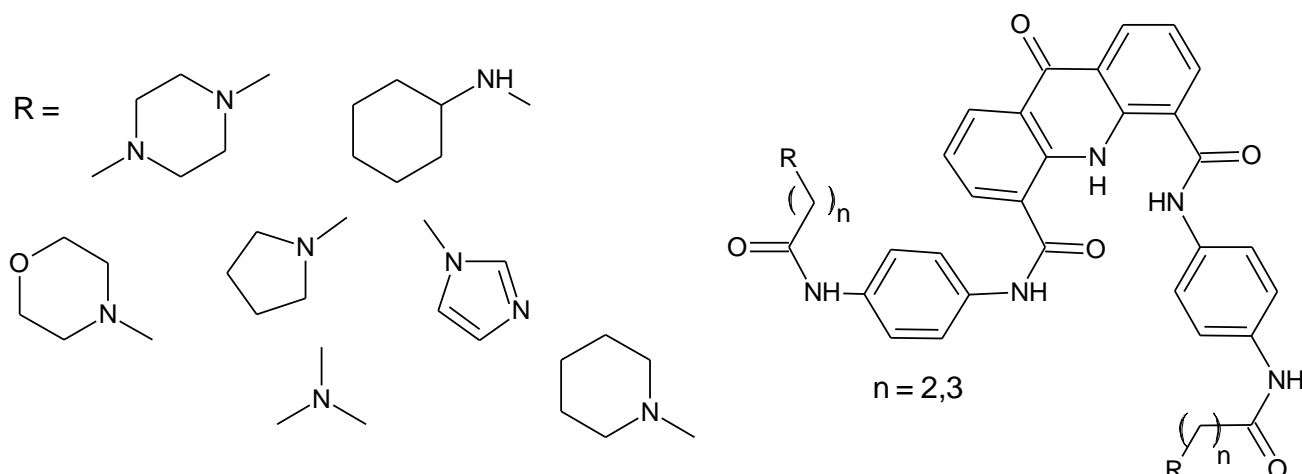
Схема 1.23



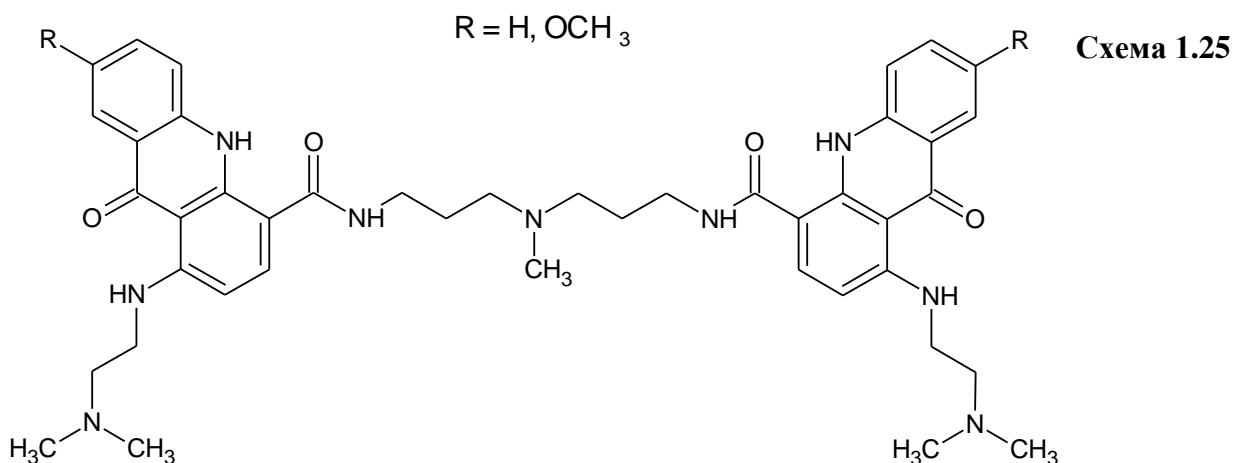
R = H, 3-Cl, 4-Cl, 2-NO<sub>2</sub>, 4-NO<sub>2</sub>,  
4-CH<sub>3</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>, 4-OH, 4-CF<sub>3</sub>, 3-CF<sub>3</sub>,  
2-COOH, 4-COOH, 4-F, 2-F, 4-Br

Некоторые продукты из серии двойных амидов 4,5-дикарбоксиакридона (схема 1.24) показали высокое сродство к теломерной G-квадруплексной ДНК при FRET анализе (передача энергии посредством флуоресцентного резонанса). Они обладают низкой токсичностью по отношению к группе раковых клеточных линий и нормальной линии человеческого фибробласта и селективно производят долгосрочную остановку роста клеток рака груди и легких [16].

Схема 1.24

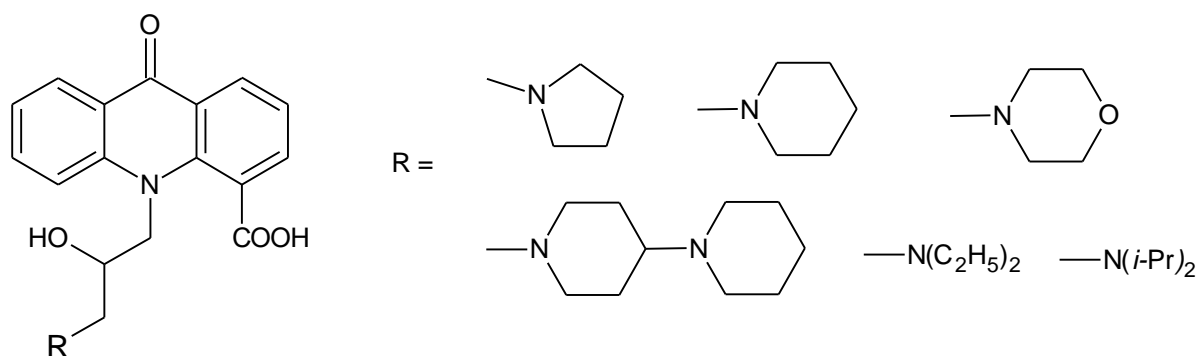


Бис(акридон-4-карбоксамиды), изображенные на схеме 1.25, обладают способностью интеркаляции в молекулу ДНК и проявляют выраженную



цитотоксическую активность по отношению к человеческой клеточной линии аденокарциномы толстой кишки [50,51].

Установлено, что ряд *N*-замещенных 4-карбоксиякридонов (схема 1.26) проявляет фунгицидную активность, в частности по отношению к микроорганизму *Candida albicans* [52,53].



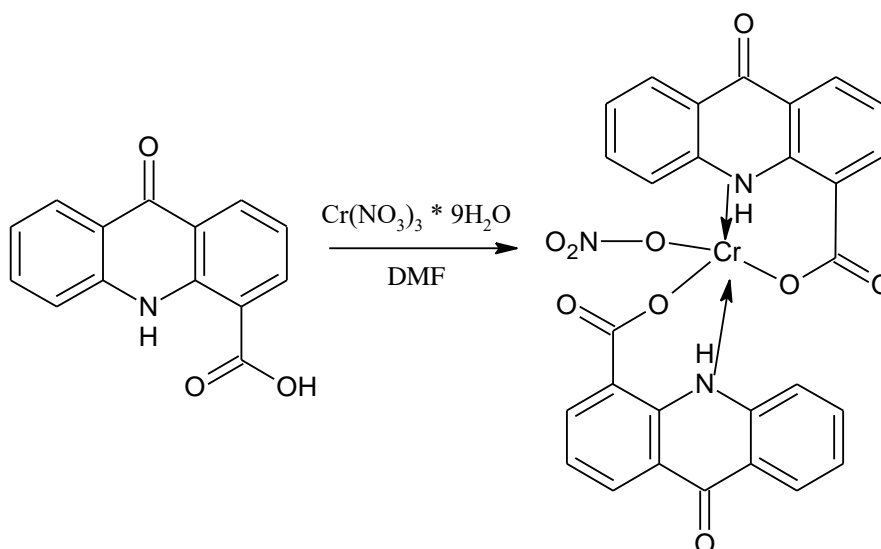
Помимо фармакологии важной сферой применения производных акридонкарбоновых кислот является аналитическая химия и биохимия. Известно, что молекула ДНК, связанная с флуоресцентной меткой – важный инструмент для биологических и биохимических исследований. Производные акридона обладают интенсивной флуоресценцией, а также стабильны к действию света, окислению и нагреванию [54,55]. Это относительно небольшие молекулы без заряда, что делает их перспективными флуоресцентными агентами для создания меченых ДНК. На схеме 1.10 показан метод синтеза меченого нуклеотида [18,19].



В литературе описаны примеры использования акридонуксусной кислоты в качестве чувствительного реагента для флуоресцентной дериватизации и последующего определения с помощью ВЭЖХ и масс-спектрометрии различных классов органических соединений (аминокислот, *N*-нитрозаминов, аминов, жирных кислот и др.) в растениях, почве, продуктах питания [56-59].

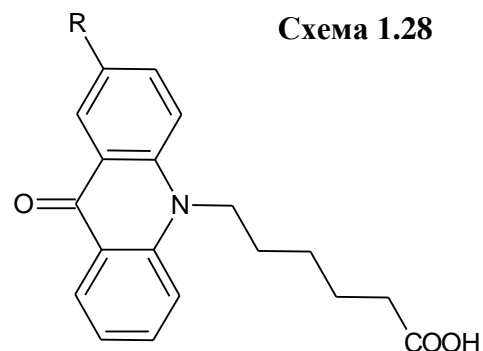
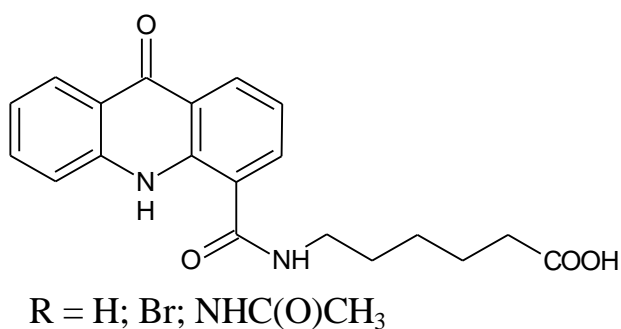
Акридон-4-карбоновая кислота является эффективным селективным флуоресцентным сенсором по отношению к ионам Cr (III). Определение следовых количеств данного элемента осуществляется спектрофлуорометрическим методом, измеряется степень гашения флуоресценции в результате образования 4-карбоксиакридоном хелатного комплекса с ионами хрома (схема 1.27):

Схема 1.27



Реагент обладает высоким сродством к Cr(III) в системе вода-ДМФА, которое может быть связано с близостью жестких участков связывания (N, O) производного акридона по отношению к катиону Cr(III). [60]

Производные акридонкарбоновых кислот, представленные на схеме 1.28, являются эффективными красителями с требуемыми характеристиками для секвенирования молекулы ДНК [61].



#### 1.4 Биологическая активность *N*<sup>9</sup>-замещенных акридин-9-аминов

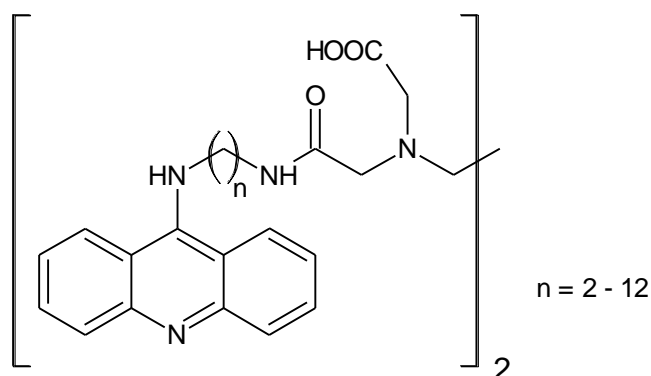
Производные 9-аминоакридина – достаточно интересная группа гетероциклических соединений, химическая структура которых обуславливает наличие у них разнообразной биологической активности. Так, было установлено, что аминоакридины окрашивают только ДНК и РНК, содержащиеся в клетках позвоночных, таким образом, они могут селективно накапливаться в ядрах клеток и других клеточных органоидах, содержащих нуклеиновые кислоты. Оказалось, что аминоакридины способны ингибировать ДНК-полимеразу бактерий путем связывания с матричной ДНК, а также интеркалировать между стойками оснований в двойную спираль ДНК. Вследствие указанных выше особенностей производных 9-аминоакридина многие вещества данного ряда обладают противоопухолевым, противовирусным, антибактериальным, противовоспалительным действием [37, 62-68].

Некоторые из соединений, структура и синтез которых изображены на схеме 1.14, показали заметную специфическую активность против вируса бычьей диареи, прототипа пестивирусов, который ответственен за тяжелые заболевания скота. Анализ структуры полученных продуктов показал также, что введение заместителей в акридиновое ядро и аминогруппу в 9 положении приводит к снижению токсичности веществ [23].

Димерные акридиновые соединения, представленные на схеме 1.29, также обладают противовирусной активностью, в частности исследования

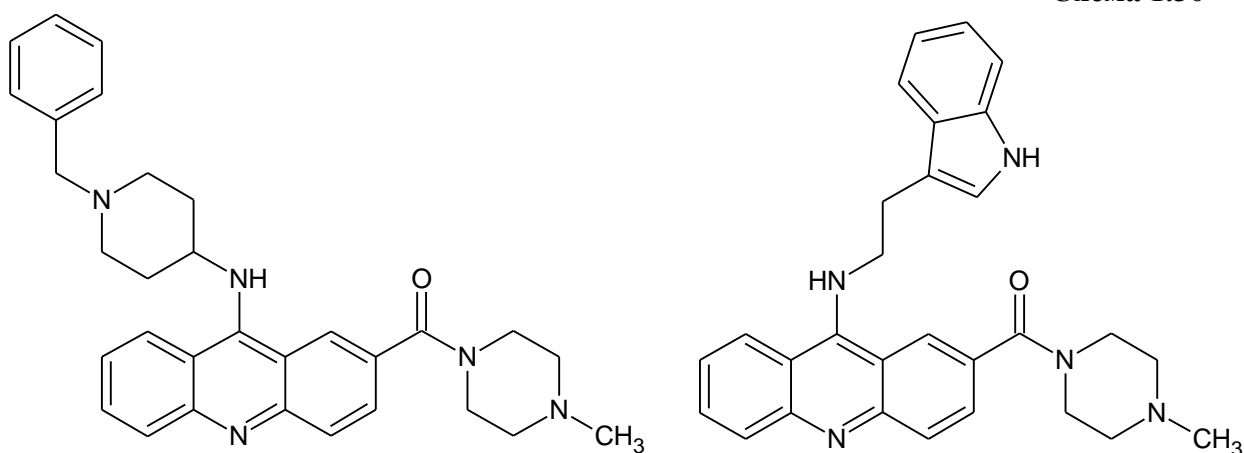
проводились в отношении бактериофага MS2 – одноцепочечного РНК-вируса, который поражает бактерии *Escherichia coli* [69].

Схема 1.29



*N*<sup>9</sup>-Замещенные акридин-9-амины, содержащие замещенную карбоксамидную функциональную группу (схема 1.30), способны ингибировать распространение герпетической инфекции. Механизм действия данных веществ предположительно основан на блокировании связывания фермента топоизомеразы с ДНК [70].

Схема 1.30



В литературе описано большое число примеров использования *N*<sup>9</sup>-замещенных акридин-9-аминов в химиотерапии рака, причем наиболее часто исследуются различные 9-анилиноакридины.

Так, широко известен в медицинской практике препарат амсакрин (схема 1.31) – противоопухолевое средство, оказывающее цитостатическое действие и ингибирующее активность фермента топоизомеразы II. Его плоская кольцевая система может интеркалировать в ДНК опухолевых

клеток, тем самым изменяя пропорции большой и малой канавок [71-73]. Амсакрин обычно используется при лечении различных лейкозов.

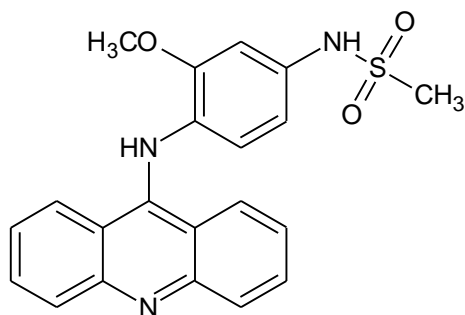


Схема 1.31

Высокой противоопухолевой активностью обладает также 3-(9-акридиниламино)-5-гидрокси-метиланилин (схема 1.32) и его производные, которые наиболее эффективны против рака легких и груди [67, 74-78].

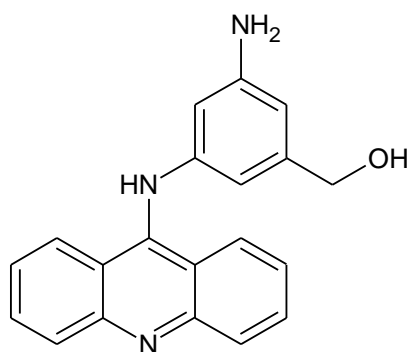


Схема 1.32

Производные 2-метокси-6-хлор-аминоакридина, изображенные на схеме 1.33, проявляют антипролиферативную активность в отношении клеточной линии миелогенной лейкемии, гепатоцеллюлярной карциномы печени и рака молочной железы [79].

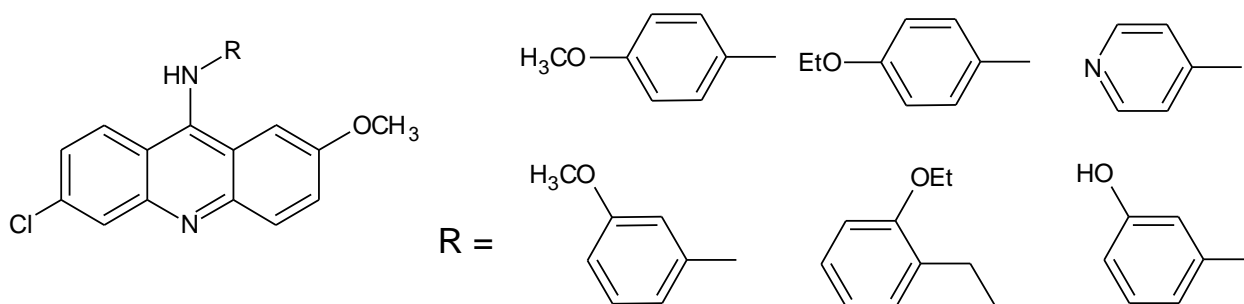
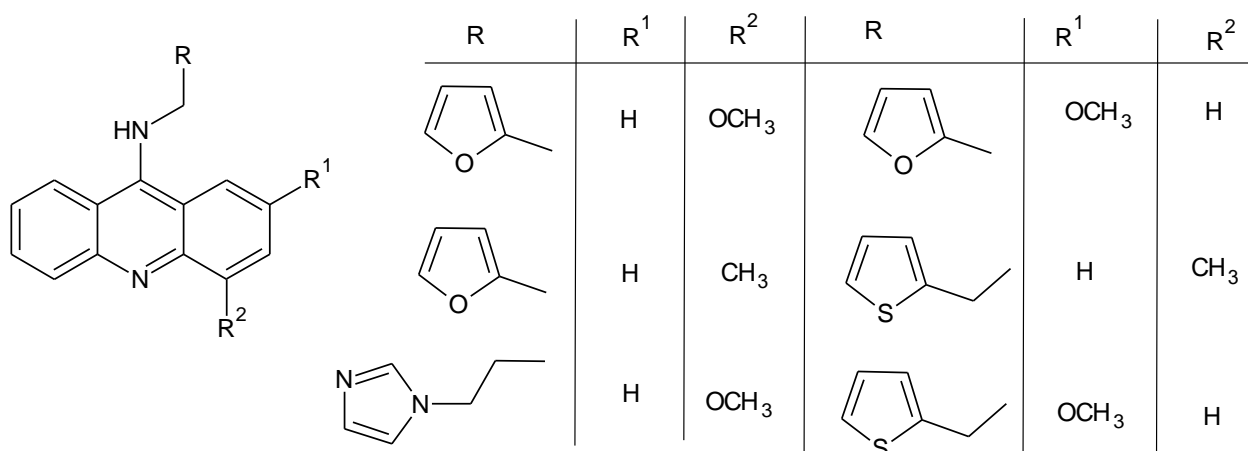


Схема 1.33

Ряд  $N^9$ -замещенных акридин-9-аминов, содержащих пятичленный гетероциклический фрагмент (схема 1.34), показал хорошую

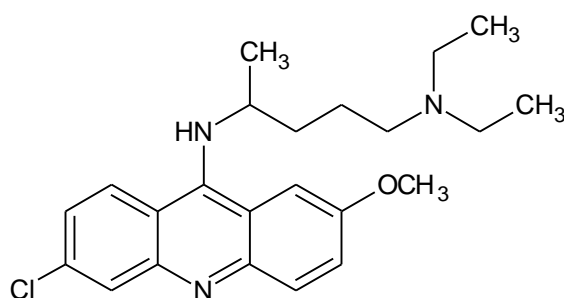
противоопухолевую активность против рака молочной железы, печени и толстой кишки [80].

Схема 1.34



Ценным свойством некоторых производных 9-аминоакридина является антипротозойная активность. Так, в медицине активно применяется препарат акрихин (другие названия – мепакрин, хиначрин) (схема 1.35).

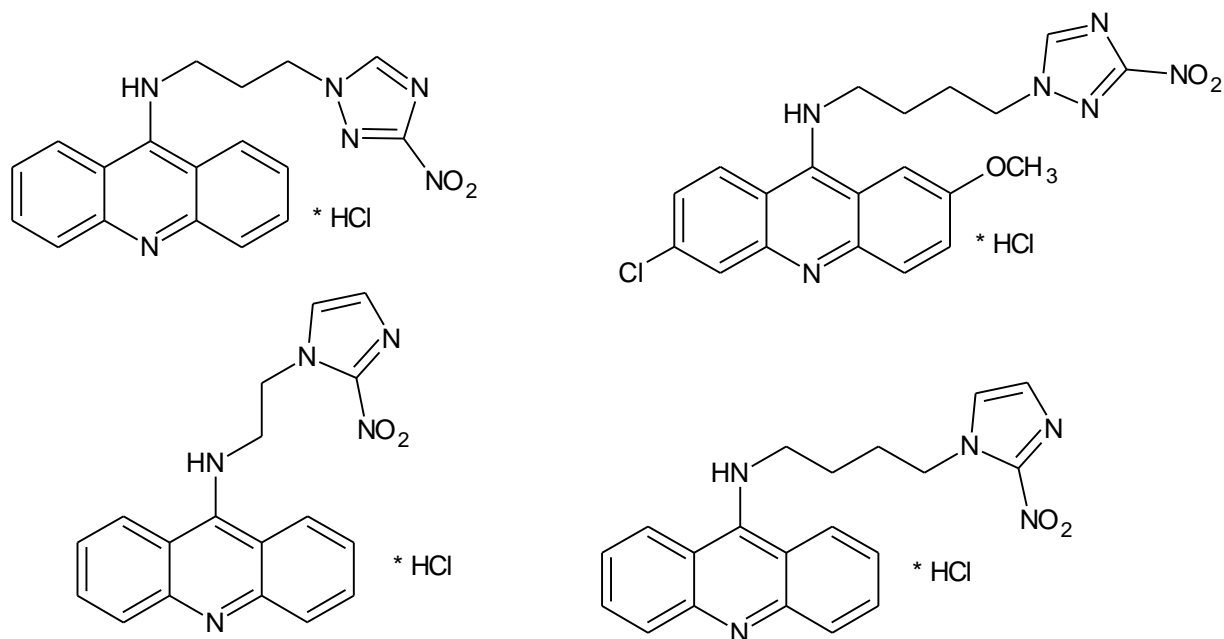
Схема 1.35



Первоначально он использовался в качестве противомаларийного средства, в настоящее время акрихин назначается как противоглистное средство, а также для лечения красной волчанки, кожного лейшманиоза, псориаза [81-84]. В литературе описаны примеры некоторых других фармакологических свойств акрихина и его производных [85-90], например, приведено исследование данных соединений как потенциальных средств для лечения болезни Альцгеймера [91,92].

Авторами работы [93] установлено, что N<sup>9</sup>-замещенные акридин-9-амины, содержащие 2-нитроимидазольный и 3-нитротриазольный фрагмент (схема 1.36), обладают противотрипаносомной активностью.

Схема 1.36

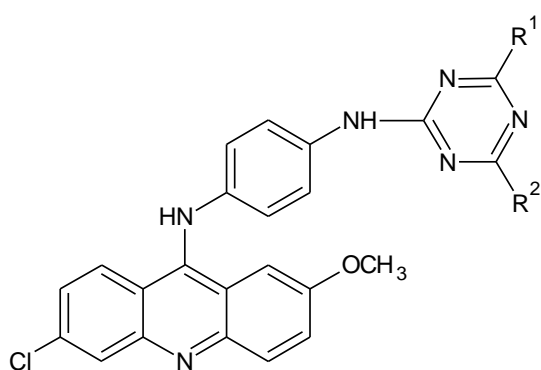


Данные соединения эффективно ингибируют рост простейших паразитов *Trypanosoma Cruzi*, *Trypanosoma brucei*, а также различных видов *Leishmania*, которые являются возбудителями болезни Шагаса, африканского трипаносомоза человека и различных форм лейшманиоза.

Соединения, структура и схема синтеза которых приведены на схеме 1.15, обладают антиприонной активностью и могут быть потенциальными средствами лечения такой нейродегенеративной прионной болезни, как губкообразная энцефалопатия крупного рогатого скота (коровье бешенство), приводящей к необратимым, летальным изменениям в головном мозге зараженных животных [24,94].

Серия триазинов 9-анилиноакридина (схема 1.37) обладает противомаларийным действием и эффективна против *Plasmodium falciparum*, наиболее опасной формы паразита – возбудителя данной болезни [95].

Схема 1.37



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
анилин	N,N-диметилпропилендиамин
анилин	гидразин
анилин	4-(2-аминоэтил)морфолин
p-фторанилин	4-(2-аминоэтил)морфолин

Аналогичной активностью обладают и ряд других производных 9-аминоакридина [96-99].

Многие производные 9-аминоакридина ввиду особенностей своей структуры проявляют противомикробную активность в отношении различных штаммов микроорганизмов. Так, в медицине применяется препарат риванол – 2-этоксид-6,9-диаминоакридина лактат (схема 1.38):

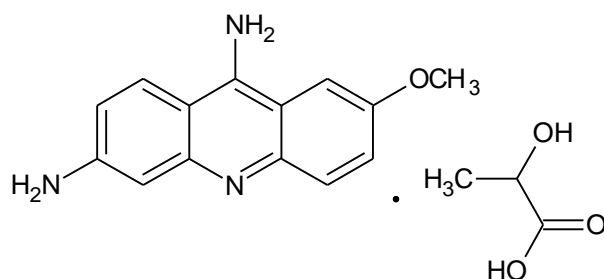


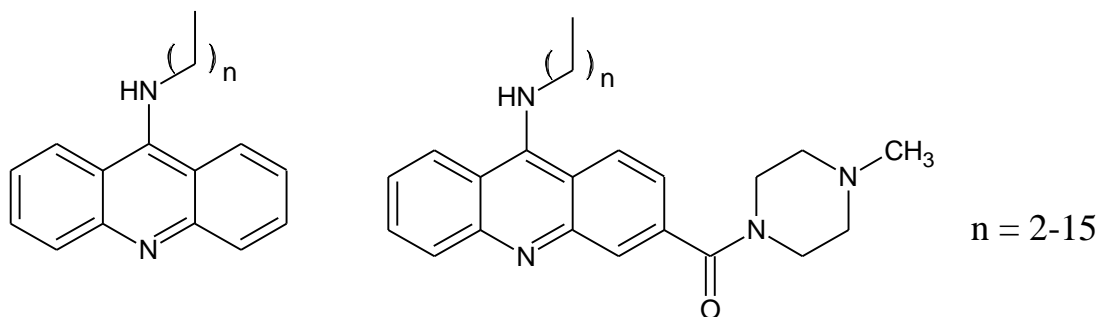
Схема 1.38

Риванол не вызывает раздражения тканей, эффективен при инфекциях, вызванных кокками и стрептококками. Применяется в основном как наружное профилактическое и лечебное антисептическое средство в хирургии, гинекологии, урологии, офтальмологии, дерматологии [81, 100-103].

Авторами работы [104] синтезирована серия 9-алкиламиноакридинов (схема 1.39) и изучена их антибактериальная активность против двух штаммов метициллин-устойчивого и одного штамма метициллин-чувствительного *Staphylococcus aureus*. Была найдена корреляция между

длиной *N*-алкильной цепи и антибактериальной активностью данных соединений.

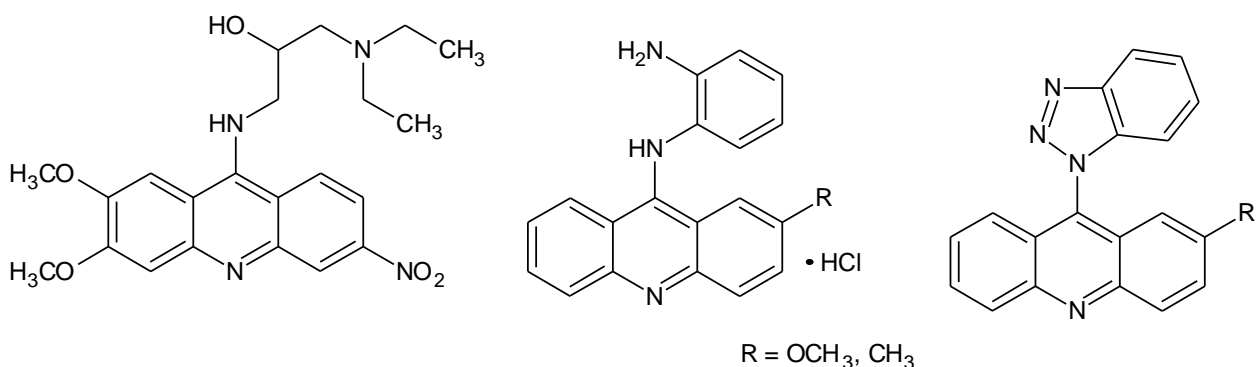
Схема 1.39



В то время как у незамещенных 9-алкиламиноакридинов антибактериальная активность появляется при  $n \geq 6$ , 3-карбоксамид замещенные акридины показывают сравнимую активность лишь при  $n \geq 9$ . Наибольшая эффективность достигается при  $n = 10-13$ .

На схеме 1.40 представлены структуры *N*<sup>9</sup>-замещенных акридин-9-аминов, так же обладающие бактерицидным действием [105-107].

Схема 1.40



Таким образом, на основании выполненного анализа литературных источников, можно сделать следующие выводы:

– акридонкарбоновые кислоты и их производные обладают разнообразной биологической активностью и представляют интерес для исследователей. Отдельно необходимо отметить акридонуксусную кислоту, соли которой обладают противовирусным и иммуномодулирующим действием и широко применяются в медицине, а также различные амиды 4-карбоксиякридона, проявляющие противоопухолевую и противовирусную активность. Производные акридонкарбоновых кислот, обладающие интенсивной флуоресценцией, применяются в качестве флуоресцентных



меток и аналитических реагентов. Целенаправленный поиск и синтез новых продуктов в данном ряду соединений имеет важное научное и практическое значение, одним из перспективных направлений, например, является исследование новых фармакологических свойств производных акридонуксусной кислоты.

– в литературе описано достаточно большое количество различных способов получения сложных эфиров и амидов акридонкарбоновых кислот. Наиболее универсальными являются карбодиимидный метод с применением дополнительных катализаторов, хлорангидридный метод, синтез на основе реакции Мицунобу, а также переэтерификация.

– вследствие ряда уникальных особенностей химической структуры 9-аминоакридин и его  $N^9$ -замещенные производные обладают широким спектром биологической активности: противоопухолевым, противовирусным, антибактериальным, антипротозойным действием. В фармакологии активно применяются такие препараты, как акрихин, амсакрин, риванол, исследуются их различные модификации. В настоящее время данный ряд соединений продолжает активно изучаться.

– для синтеза  $N^9$ -замещенных акридин-9-аминов 9-хлоракридин вследствие своей высокой реакционной способности представляется наиболее оптимальным исходным веществом. Условия его реакций с различными аминами варьируются в зависимости от характера синтеза и химической активности исходных веществ.

– недостаточно полно изучена антибактериальная активность и взаимосвязь структура-активность производных акридонуксусных кислот, 4-карбоксиякридона и  $N^9$ -замещенных акридин-9-аминов, содержащих дополнительный гетероциклический фрагмент.

## ГЛАВА 2 СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ АКРИДОНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

### 2.1 Прогноз биологической активности соединений в PASS

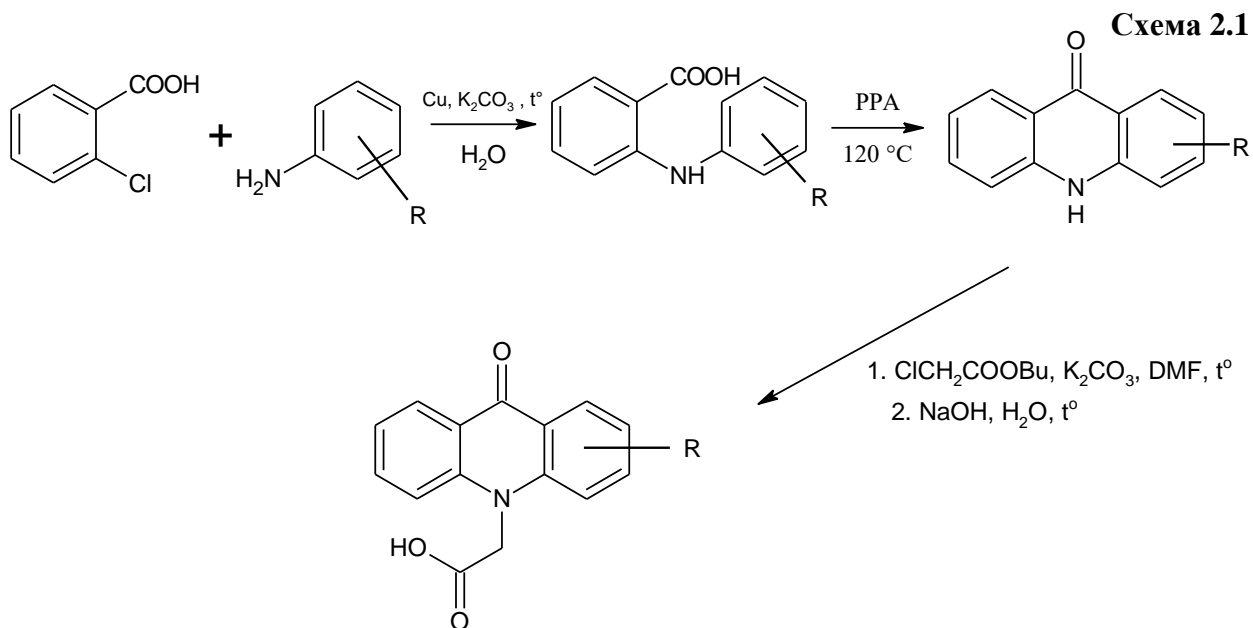
#### Professional 2010.1

Потенциальную биологическую активность различных типов полученных продуктов предварительно оценивали с помощью компьютерной системы прогнозирования спектра биологической активности соединения по его структурной формуле PASS Professional 2010.1 (Prediction of Activity Spectra for Substance). Анализ и статистическую обработку результатов PASS осуществляли в программе Pharma Expert 2010.1. Спектр предсказанной активности представляет собой список активностей с вероятностями того, что соединение будет активно ( $P_a$ ) и соединение не будет активно ( $P_i$ ) для каждой активности. Список отсортирован по убыванию величины  $P_a - P_i$ , наиболее вероятные активности располагаются вверху списка. Чем выше значение  $P_a$ , тем выше вероятность того, что изучаемое соединение будет структурно похоже на известные биологически активные соединения.

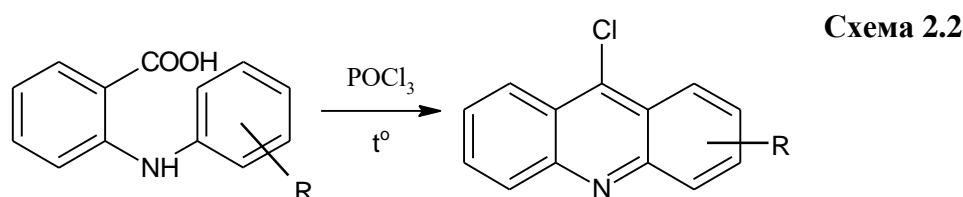
Были выявлены наиболее вероятные типы активности синтезированных производных акридонкарбонновых кислот и  $N^9$ -замещенных акридин-9-аминов: противовирусная, антибактериальная, противоопухолевая, антипротозойная (приложения 1-9).

### 2.2 Синтез исходных соединений

Исходные вещества синтезировали по известным методикам из коммерчески доступных анилинов и *o*-хлорбензойной кислоты (схема 2.1).



На первой стадии кипячением в воде анилинов и *o*-хлорбензойной кислоты в присутствии поташа и катализатора  $\text{CuCl}$  получали различные *N*-фенилантраниловые кислоты (реакция Ульмана). На второй стадии *N*-фенилантраниловые кислоты циклизовали в 83 %-ой полифосфорной кислоте (PPA) при  $120^\circ\text{C}$  с получением соответствующих акридонов. Далее осуществляли алкилирование акридонов бутилхлорацетатом в ДМФА в присутствии поташа при  $120\text{-}130^\circ\text{C}$ . Полученные технические бутиловые эфиры омыляли водной щелочью до соответствующих акридонуксусных кислот [1,3,52]. Кипячением *N*-фенилантраниловых кислот в хлорокиси фосфора синтезировали различные 9-хлоракридины (схема 2.2) [108].

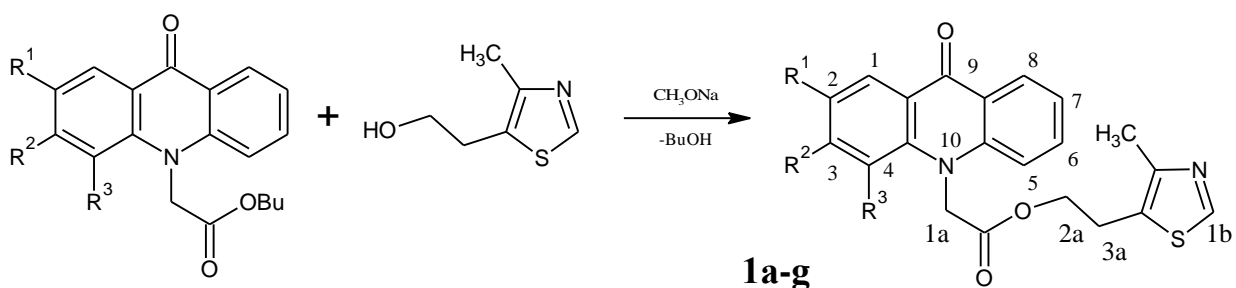


### 2.3 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловые эфиры акридонкарбоновых кислот

С целью поиска новых биологически активных соединений нами была поставлена задача синтезировать новые производные акридонкарбоновых кислот, содержащие дополнительный фармакофорный гетероциклический фрагмент, соединенный с трициклической системой акридона посредством

сложноэфирной или амидной связи. Прежде всего представляло интерес осуществить синтез 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этилового эфира акридонуксусной кислоты и оценить антибактериальное действие полученного продукта. Выбор гетероциклического фрагмента обусловлен следующими причинами: биологически активные соединения ряда 4-метил-5-(2-гидроксиэтил)тиазола (МГЭТ) известны в медицине своим седативным, снотворным, противосудорожным действием [109], а также обладают противоопухолевой [110], антималярийной [111] и противомикробной активностью [112,113,114]. Следует также отметить активное исследование в последнее время иммуномодулирующего действия производных АУК при лечении бактериальных инфекций.

Для синтеза 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этилового эфира АУК использовали реакцию переэтерификации бутилового эфира АУК в среде МГЭТ с метилатом натрия в качестве катализатора (схема 2.3, **1a**). Прямая этерификация АУК избытком МГЭТ с кислым катализом сопровождается образованием смолистых продуктов.



$R^1=H, R^2=H, R^3=H$  (**1a**);  $R^1=CH_3, R^2=H, R^3=H$  (**1b**);  $R^1=H, R^2=H, R^3=CH_3$  (**1c**);  $R^1=OCH_3, R^2=H, R^3=H$  (**1d**);  $R^1=H, R^2=OCH_3, R^3=H$  (**1e**);  $R^1=F, R^2=H, R^3=H$  (**1f**);  $R^1=NO_2, R^2=H, R^3=H$  (**1g**);  $R^1=H, R^2=H, R^3=F$  (**1h**).

Ацилирование МГЭТ хлорангидридами АУК также не позволило получить соответствующие эфиры с высокими выходами. Известно, что при синтезе хлорангидрида АУК традиционными способами (с применением  $SOCl_2$ ,  $PCl_3$  или  $PCl_5$ ) наряду с хлорангидридом образуется значительное количество трудноудаляемого побочного продукта, что приводит к низкому выходу 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловых эфиров и их загрязнению

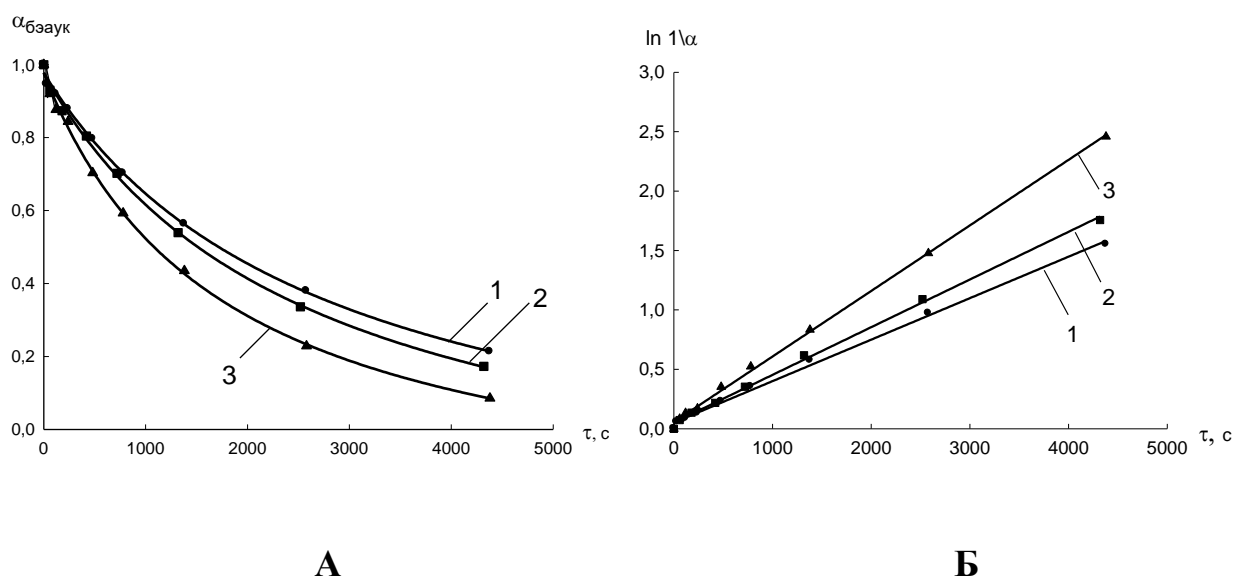
смолистыми примесями. Следует отметить, что хлорангидриды 2- и 4-карбоксиякридонов получаются значительно легче и практически количественно, при этом не наблюдается образования побочных продуктов окисления и осмоления, что делает указанные хлорангидриды удобными полупродуктами синтеза.

Бутиловый эфир АУК – полупродукт в синтезе противовирусного препарата циклоферона, производимый в промышленных масштабах и коммерчески доступный. Поэтому для синтеза эфиров МГЭТ нами были использованы именно бутиловые эфиры акридонкарбоновых кислот. Кроме того, бутиловые эфиры образуются достаточно быстро и с максимальными, близкими к количественным, выходами при этерификации акридонкарбоновых кислот, в отличие от производных  $C_1 - C_3$  спиртов.

Исходя из этого, метод синтеза 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловых эфиров различных акридонуксусных кислот, указанный выше, (схема 2.3) представляется нам наиболее удобным [114].

Реакцию вели в среде МГЭТ при мольном соотношении бутиловый эфир АУК : 4-метил-5-(2-гидроксиэтил)тиазол от 1 : 8 до 1 : 15. Ввиду того, что бутиловый эфир АУК трудно растворяется в МГЭТ даже при высоких температурах, для достижения приемлемых выходов целевого соединения 15-кратный мольный избыток реагента предпочтителен. Поскольку АУК и ее производные при нагревании способны разлагаться [115], было исследовано влияние температуры на ход реакции при указанном соотношении реагентов. Кинетические исследования осуществляли методом ТСХ с денситометрией. Хроматограммы обрабатывали на видеоденситометре «ДенСкан» фирмы ЛЕНХРОМ (длина волны 254 нм) с помощью программы «Sorbfil ver. 1.8.3.238». По итогам обработки хроматограмм вычисляли степень расходования ( $\alpha$ ) исходного бутилового эфира АУК ( $\alpha = C_{\text{бэаук}} / C_{\text{бэаук},0}$ ).

Полученные в указанных условиях кинетические кривые соответствуют кинетическому уравнению реакции первого порядка (рис. 2.1).



**Рис. 2.1.** Кинетические кривые расходования БЭАУК в реакции с МГЭТ (А) и их анаморфозы (Б) при температурах: 1 - 110, 2 - 120, 3 - 130 °С

В исследованных условиях не было отмечено термической деструкции ни исходного бутилового эфира АУК, ни продукта реакции. Как видно из рис. 2.1, скорость реакции незначительно возрастает при повышении температуры от 110 до 130 °С.

В аналогичных условиях был осуществлен синтез 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловых эфиров 2- и 4-метил-АУК (схема 2.3, **1b-c**), определены константы скорости реакций (таблица 2.1) [114].

**Таблица 2.1**

*Кинетические параметры реакции бутиловых эфиров АУК и 2-метил-АУК с МГЭТ*

Продукт	<b>1a</b>			<b>1b</b>		
	110	120	130	110	120	130
t, °С	110	120	130	110	120	130
k, c <sup>-1</sup> ·10 <sup>-5</sup>	36.70± 1.82	41.93± 2.08	57.12± 2.86	41.11± 2.05	47.59± 2.36	60.08± 2.96
E <sub>акт</sub> , $\frac{\text{кДж}}{\text{моль}}$	28.27±1.35			24.28±1.21		

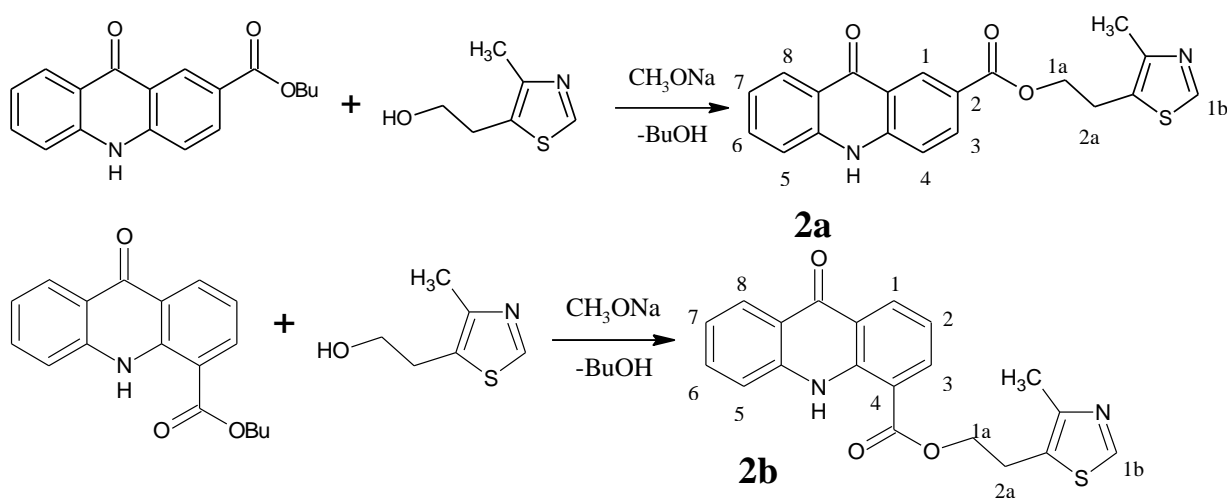
Как видно из представленных данных, вычисленные значения константы скорости расходования бутилового эфира 2-метил-АУК при

данных температурах несколько выше, чем соответствующие значения расходования бутилового эфира незамещенной АУК. А константа скорости расходования бутилового эфира 4-метил-АУК при 120 °С ( $41.93 \pm 2.08 \text{ c}^{-1} \cdot 10^{-5}$ ) примерно в 1.5 раза выше по сравнению с незамещенной АУК. Реакции образования продуктов **1a** и **1b** имеют близкие значения энергий активации.

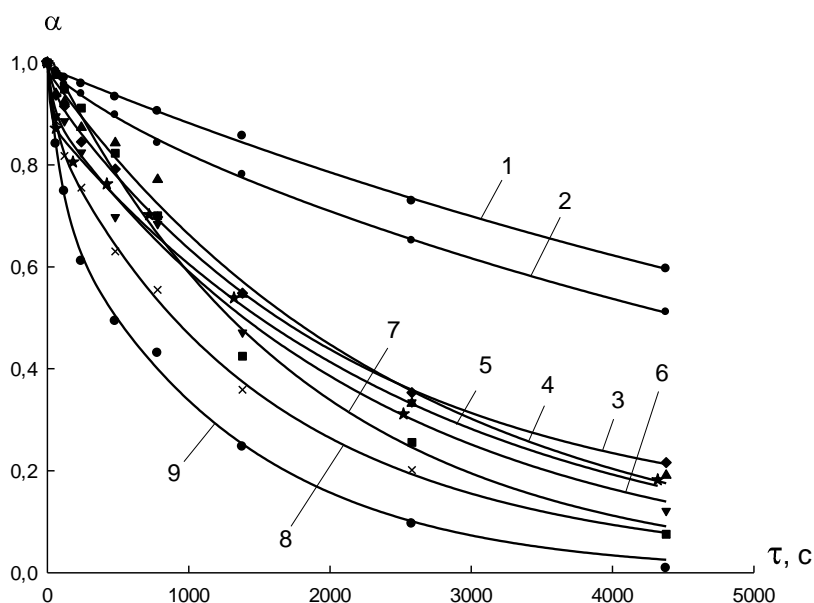
Таким образом, было обнаружено влияние метильной группы в акридоновом кольце на скорость реакции бутилового эфира соответствующей замещенной АУК с МГЭТ. Для изучения влияния заместителя в акридоновом фрагменте на скорость переэтерификации бутиловых эфиров замещенных АУК был осуществлен синтез их 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловых эфиров (схема 2.3, **1d-1g**).

Кроме того, поскольку биологической активностью обладают и различные производные акридонкарбоновых кислот, в которых карбоксильная группа непосредственно связана с ароматическим ядром акридонового цикла, нами были получены 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловые эфиры 2- и 4-карбоксиякридона (**2a** и **2b**, схема 2.4). Реакцию проводили при 120 °С и мольном соотношении эфир : МГЭТ 1: 15 [114].

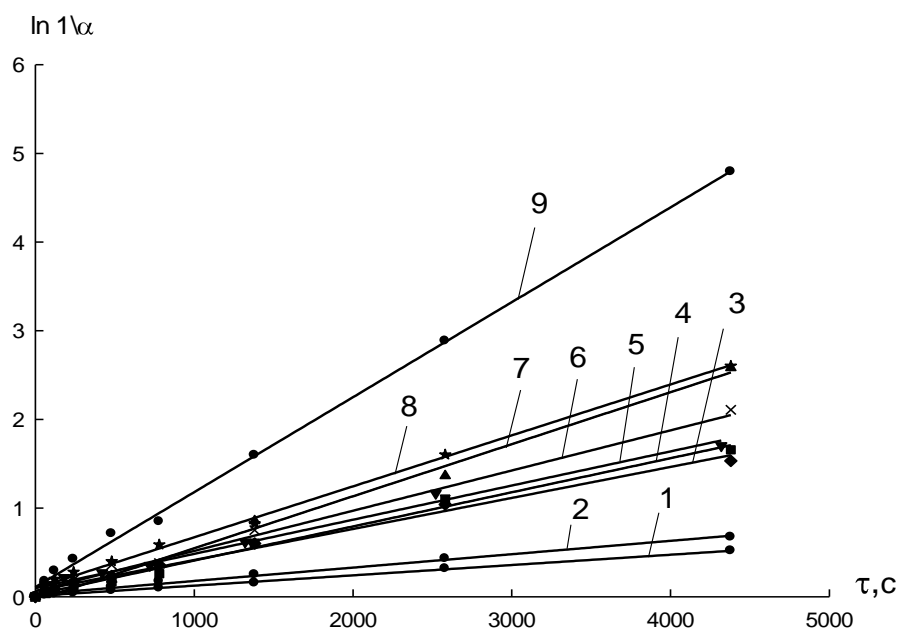
Схема 2.4



На рисунках 2.2 и 2.3 представлены кинетические кривые, в таблице 2 – рассчитанные константы скорости реакций при 120 °С для всех синтезированных продуктов.



**Рис. 2.2.** Кинетические кривые расходования исходных бутиловых эфиров АКК для реакций получения продуктов: 1 – 2а, 2 – 2b, 3 – 1f, 4 – 1e, 5 – 1a, 6 – 1b, 7 – 1d, 8 – 1c, 9 – 1g при 120 °С



**Рис. 2.3.** Анаморфозы кинетических кривых расходования исходных бутиловых эфиров АКК для реакций получения продуктов: 1 – 2а, 2 – 2b, 3 – 1f, 4 – 1e, 5 – 1a, 6 – 1b, 7 – 1d, 8 – 1c, 9 – 1g при 120 °С



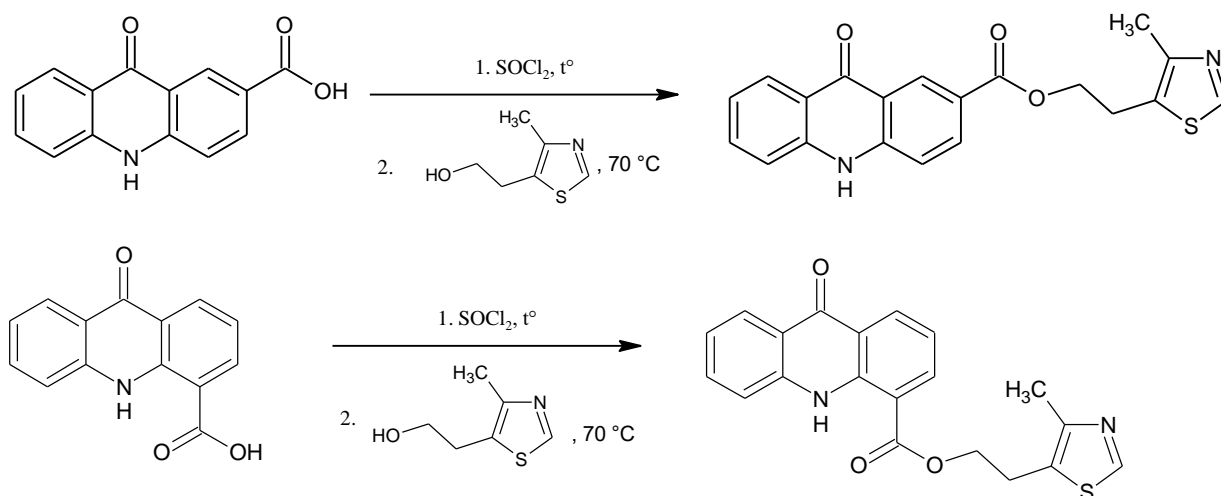
Константы скорости расходования исходных бутиловых эфиров АКК  
(синтез продуктов **1a-1g**, **2a** и **2b**)

Продукт	<b>1a</b>	<b>1b</b>	<b>1c</b>	<b>1d</b>	<b>1e</b>	<b>1f</b>	<b>1g</b>	<b>2a</b>	<b>2b</b>
$k, \text{c}^{-1} \cdot 10^{-5}$ при 120 °C	41.93± 2.08	47.59± 2.36	61.56± 2.83	57.27± 2.80	39.30± 1.65	37.25± 1.78	107.85± 4.96	11.94± 0.59	16.04± 0.80

Как следует из данных рис. 2.2, 2.3 и таблицы 2.2 реакция МГЭТ с бутиловыми эфирами акридонуксусных кислот характеризуется более высокими значениями константы скорости по сравнению с эфирами 2- и 4-карбоксиякридона. При этом наиболее высокое значение константы скорости реакции отмечено для 2-нитрозамещенного производного **1g**, наименьшее – у фторзамещенного **1f**. С низкими скоростями и плохими выходами (менее 30 %) образуются соответствующие эфиры 2- и 4-карбоксиякридона (**2a**, **2b**).

С целью увеличения выхода 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловых эфиров 2- и 4-карбоксиякридона была использована реакция МГЭТ с хлорангидами 2- и 4-карбоксиякридона, в результате соединения **2a** и **2b** были получены с выходами 74 и 81 % соответственно (схема 2.5). В данных синтезах МГЭТ выступал также в качестве акцептора HCl, поэтому добавление триэтиламина или пиридина не требовалось [114].

Схема 2.5



В ИК-спектрах полученных 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловых эфиров присутствуют полосы, характерные для карбонильных групп

сложных эфиров и акридона (полосы поглощения в области 1750-1680 и 1640 – 1620  $\text{см}^{-1}$  соответственно). В области 1600-1440  $\text{см}^{-1}$  находятся полосы поглощения, соответствующие колебаниям связей С–С ароматического акридонового фрагмента. Полосы в диапазоне 3200-2900  $\text{см}^{-1}$  отвечают валентным колебаниям С–Н и N–Н-связей. Появление полосы поглощения в области 1414-1412  $\text{см}^{-1}$  (отсутствующей в ИК-спектрах исходных бутиловых эфиров) можно отнести к колебаниям тиазольного ядра.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  полученных 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловых эфиров присутствуют сигналы, соответствующие протонам как акридонового (сигналы протонов СН-групп при  $\delta$  6.7 – 9.0 м.д.), так и тиазольного фрагментов (синглеты протонов  $\text{CH}_3$ - и СН-групп при  $\delta$  2.3 – 2.7 и 8.2 – 8.8 м.д. соответственно, а также 2 триплета, относящиеся к звену  $\text{CH}_2$  –  $\text{CH}_2$  при  $\delta$  2.5–4.5 м.д.).

Все синтезированные продукты легко растворимы в хлороформе, этилацетате, спиртах, образуют гидрохлориды, трудно растворимые в воде; все растворы обладают ярко выраженной синей флуоресценцией, характерной для производных акридона [114].

Нами была исследована противомикробная активность полученных соединений **1a**, **1b** и **2b** (растворы в диметилсульфоксиде с концентрациями 1 % и 2 %) по отношению к 6 стандартным тест-штаммам микроорганизмов\* (таблица 2.3).

Из данных таблицы 2.3 видно, что антибактериальное действие производных АУК выше, чем у эфира 4-карбоксиакридона **2b**, причем из исследованных образцов наибольшую активность показал продукт **1b** (производное 2-метил-АУК). Полученные соединения весьма активны по отношению к тест-штамму *S. albicans*, причем продукт **1b** ингибирует рост данных бактерий на 10 % эффективнее, чем препарат сравнения риванол (2-этокси-6,9-диаминоакридина лактат, наиболее близкий по структуре противомикробный препарат).

\*Исследование антибактериальной активности соединений выполнено совместно со старшим преподавателем кафедры микробиологии Курского государственного медицинского университета к.м.н. Климовой Л.Г.

Антибактериальная активность продуктов **1a**, **1b** и **2b**

Соединение	С, %	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Candida albicans</i>
		Зона задержки роста, мм					
<b>1a</b>	1	9.00 ± 0.33	12.00 ± 1.04	9.00 ± 0.36	9.00 ± 0.46	10.00 ± 0.33	12.50 ± 0.47
	2	9.00 ± 0.51	13.50 ± 0.56	10.00 ± 0.39	9.00 ± 0.52	10.50 ± 0.77	14.00 ± 0.32
<b>1b</b>	1	9.50 ± 0.48	13.00 ± 0.37	12.50 ± 0.49	9.00 ± 1.10	10.00 ± 0.34	15.00 ± 1.04
	2	9.50 ± 0.52	14.00 ± 0.94	14.00 ± 0.35	12.00 ± 0.81	12.00 ± 0.95	16.50 ± 0.55
<b>2b</b>	1	9.50 ± 0.49	8.00 ± 0.70	10.00 ± 0.43	7.50 ± 0.61	8.50 ± 0.72	12.00 ± 0.43
	2	10.00 ± 0.42	9.00 ± 0.38	11.00 ± 0.33	8.00 ± 0.41	9.00 ± 0.35	13.50 ± 0.72
Риванол	1	12.75 ± 0.47	12.00 ± 1.14	12.50 ± 0.83	17.00 ± 1.02	14.00 ± 0.94	13.50 ± 0.56
	2	14.50 ± 0.57	15.00 ± 0.93	15.00 ± 0.66	20.00 ± 0.97	15.00 ± 1.14	15.00 ± 0.96

Установлено, что тиазолсодержащий эфир 2-фтор-АУК **1f** обладает более высоким антибактериальным действием, чем эфир незамещенной АУК **1a** (табл. 2.4), в то время как у производного 4-фторакидонуксусной кислоты **1h** в основном происходит уменьшение противомикробной активности (от 10 до 59 % по различным микроорганизмам) [116,117].

Таблица 2.4

## Влияние атома фтора на антибактериальную активность 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловых эфиров различных АУК

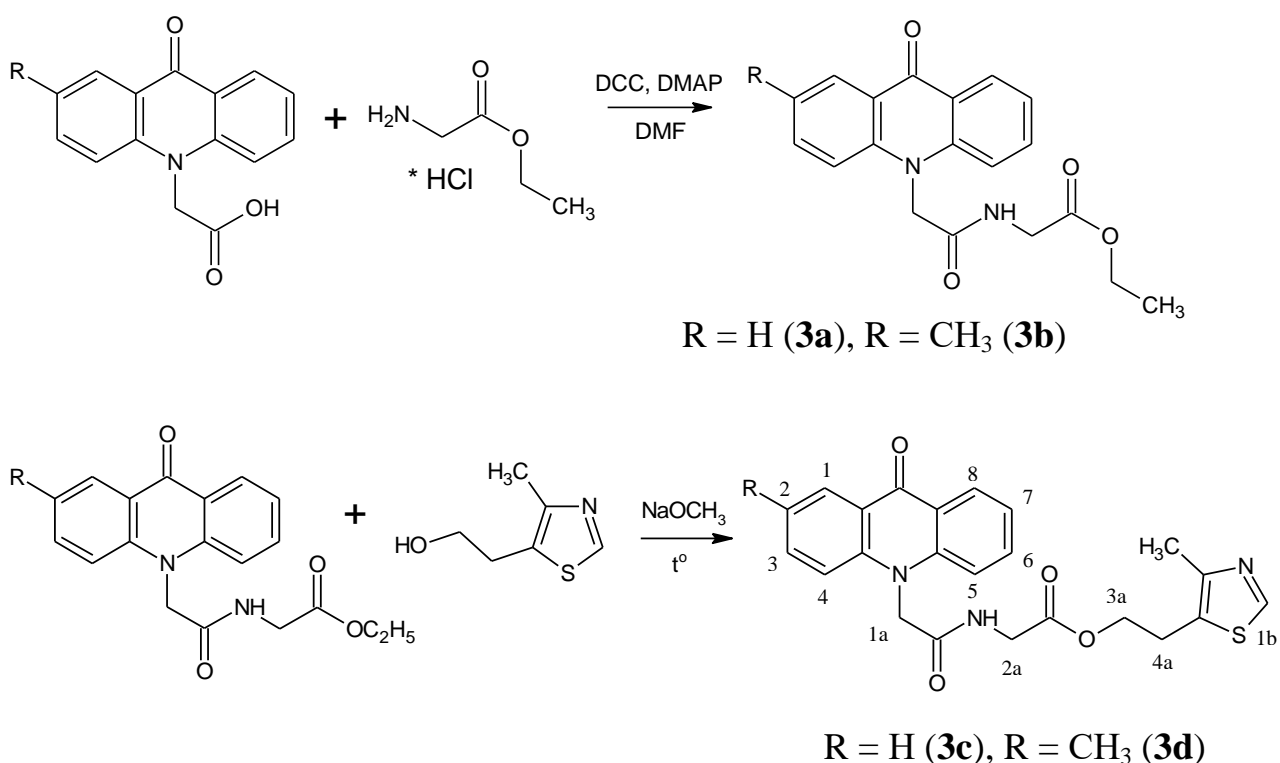
Соединение	С, %	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Candida albicans</i>
		Зона задержки роста, мм					
<b>1a</b>	1	9.00 ± 0.35	12.00 ± 1.04	9.00 ± 0.36	9.00 ± 0.46	10.00 ± 0.34	12.50 ± 0.47
	2	9.00 ± 0.51	13.50 ± 0.56	10.00 ± 0.39	9.00 ± 0.52	10.50 ± 0.72	14.00 ± 0.32
<b>1f</b>	1	8.80 ± 0.71	10.00 ± 0.94	11.50 ± 0.32	14.00 ± 0.75	10.00 ± 0.37	13.50 ± 0.95
	2	9.00 ± 0.74	13.50 ± 0.66	15.00 ± 1.09	14.50 ± 0.96	11.50 ± 0.32	15.00 ± 1.09
<b>1h</b>	1	10.50 ± 0.84	8.00 ± 0.59	7.50 ± 0.63	8.00 ± 0.38	8.00 ± 0.40	10.50 ± 0.70
	2	12.50 ± 0.62	8.50 ± 0.50	8.00 ± 0.45	8.50 ± 0.56	9.50 ± 0.81	12.00 ± 0.68

Следует отметить, что производные 9-аминоакридина (риванол – 2-этокси-6,9-диаминоакридина лактат) отличаются достаточно высоким уровнем токсичности. В то же время акридонуксусная кислота характеризуется низкой токсичностью, отсутствием канцерогенных, эмбриотоксических, тератогенных и мутагенных эффектов, МГЭТ (полупродукт в синтезе витамина В<sub>1</sub>) используется в пищевой промышленности. Можно ожидать, что полученные 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-

ил)этиловые эфиры акридонкарбоновых кислот также не будут обладать токсичными свойствами.

Таким образом, доступность исходных реагентов для синтеза рассмотренного ряда веществ, выявленная антибактериальная активность и предполагаемая низкая токсичность полученных 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловых эфиров акридонкарбоновых кислот позволяют рассматривать их в качестве биологически активных соединений, способных найти применение в фармакологической практике. Особенно следует отметить продукты **1b** и **1f**, которые по противомикробной активности сопоставимы либо превосходят стандартный препарат риванол [114].

Нами также была предпринята попытка модифицировать структуру полученных 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловых эфиров АУК с целью повышения их биологической активности, для этого мы ввели структурный фрагмент глицина в молекулы **1a** и **1b** (схема 2.6). Схема 2.6



На первом этапе получали глицилаты **3a** и **3b** в ДМФА в присутствии *N,N*-дициклогексилкарбодиимида (DCC) и *N,N*-диметиламинопиридина

(DMAP) при комнатной температуре. Далее осуществляли их переэтерификацию МГЭТ с метилатом натрия в качестве катализатора при 120 °С. Синтезированные соединения **3c** и **3d**, как и 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловые эфиры акридонуксусных кислот, способны к образованию гидрохлоридов, слабо растворимых в воде, что обеспечивает легкую очистку данных эфиров от примеси исходных веществ. В ИК-спектрах продуктов **3c** и **3d** присутствуют полосы поглощения, характерные для NH-группы (3330 см<sup>-1</sup>) и для 3-х разных карбонильных групп (1751 см<sup>-1</sup> C=O<sub>эфирн.</sub>, 1676 см<sup>-1</sup> C=O<sub>амидн.</sub>, 1628 см<sup>-1</sup> C=O<sub>акридона</sub>) [118].

Как видно из таблицы 2.5, модифицированный продукт **3c** эффективнее ингибирует рост всех исследованных микроорганизмов, чем 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловый эфир АУК (по отношению к *Ps. aeruginosa* **3c** эффективней риванола на 20 %, по 3-м другим штаммам сопоставим).

Таблица 2.5

Сравнительная антибактериальная активность соединений **1a** и **3c**

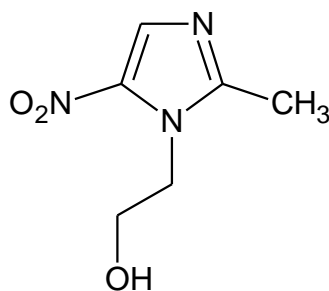
Соединение	С, %	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Candida albicans</i>
		Зона задержки роста, мм					
<b>3c</b>	1	10.00 ± 0.73	10.50 ± 0.65	10.00 ± 0.40	9.50 ± 0.75	10.50 ± 0.47	10.00 ± 0.82
	2	13.50 ± 0.55	18.00 ± 0.89	10.50 ± 0.62	10.50 ± 0.38	14.00 ± 0.68	14.00 ± 0.51
<b>1a</b>	1	9.00 ± 0.34	12.25 ± 1.03	9.00 ± 0.36	9.00 ± 0.46	10.00 ± 0.34	12.50 ± 0.47
	2	9.00 ± 0.50	13.50 ± 0.56	10.00 ± 0.38	9.25 ± 0.53	10.50 ± 0.72	14.00 ± 0.33
Риванол	1	12.75 ± 0.47	12.00 ± 1.14	12.50 ± 0.83	17.00 ± 1.02	14.05 ± 0.94	13.50 ± 0.56
	2	14.50 ± 0.57	15.00 ± 0.93	15.00 ± 0.66	20.00 ± 0.97	15.00 ± 1.14	15.00 ± 0.96

2.4 2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этиловые эфиры акридонкарбоновых кислот

5-Нитроимидазолы представляют собой группу лекарственных средств, которые обладают как антипротозойной, так и антибактериальной активностью. Препараты метронидазол, тинидазол, ниморазол, и ронидазол эффективны против трихомонад и амёб, метронидазол и ниморазол успешно применяются в лечении лямблиоза, некоторые нитроимидазолы обладают

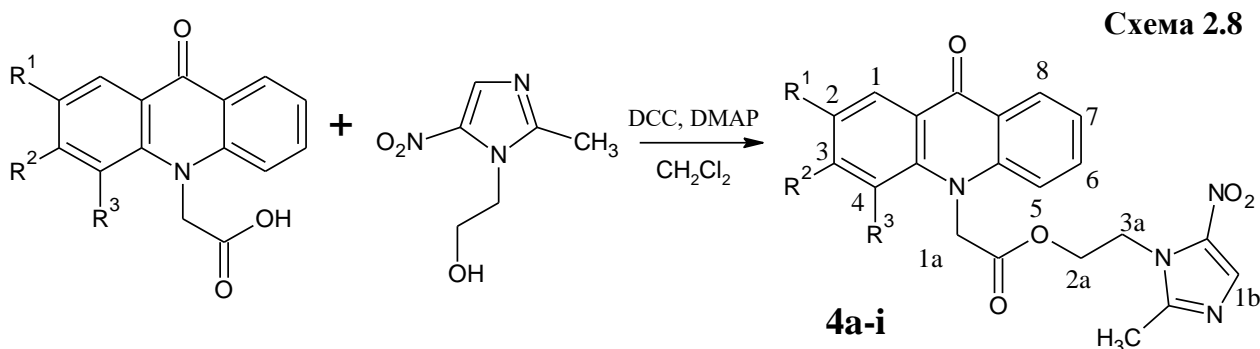
активностью в отношении трипаносом. Метронидазол, ронидазол и другие нитроимидазолы проявляют бактерицидное действие против анаэробных бактерий [119,120]. Метронидазол (2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанол, схема 2.7) является наиболее важным и интересным соединением в данном ряду, в литературе можно найти множество примеров синтеза его различных производных с целью поиска новых биологически активных веществ [121,122].

Схема 2.7



Несмотря на многолетнее клиническое использование метронидазола, неясными остаются отдельные детали механизма его бактерицидного действия, но известно, что он должен состоять из трех этапов: проникновения нитроимидазольного производного в клетку, биовосстановления нитрогруппы до высоко реакционноспособных радикальных соединений и их последующего взаимодействия с такими биомолекулами, как ДНК и белки, приводящего к необратимым изменениям их структуры [123,124].

Таким образом, представляло интерес попытаться осуществить синтез новых потенциально биологически активных соединений, сочетающих в себе фармакофорные фрагменты с противовирусной и антибактериальной активностью. На первом этапе нами была получена серия 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этиловых эфиров различных акридонуксусных кислот (схема 2.8):



$R^1=H, R^2=H, R^3=H$  (**4a**);  $R^1=CH_3, R^2=H, R^3=H$  (**4b**);  $R^1=H, R^2=H, R^3=CH_3$  (**4c**);  $R^1=OCH_3, R^2=H, R^3=H$  (**4d**);  $R^1=H, R^2=OCH_3, R^3=H$  (**4e**);  $R^1=NO_2, R^2=H, R^3=H$  (**4f**);  $R^1=H, R^2=NO_2, R^3=H$  (**4g**);  $R^1=H, R^2=H, R^3=F$  (**4h**);  $R^1=F, R^2=H, R^3=H$  (**4i**).

Для синтеза целевых продуктов был выбран один из универсальных методов получения сложных эфиров и амидов, заключающийся в активации карбоновой кислоты *N,N*-дициклогексилкарбодиимидом (DCC) в присутствии каталитических количеств основания – *N,N*-диметиламинопиридина (DMAP). Реакции проводили в дихлорметане при 25 °С, технические вещества очищали колоночной хроматографией (силикагель-60 Мерск, подвижная фаза толуол : ацетон : этиловый спирт в соотношении (V\V) 10:3:2). Указанный способ синтеза 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этиловых эфиров акридонуксусных кислот представляется наиболее удобным, так как получение продуктов хлорангидридным методом проходит с меньшими выходами, а реакции этерификации и переэтерификации не протекают вообще. Целевые продукты также можно получить с хорошими выходами реакцией солей акридонуксусных кислот с метансульфонатом 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанола в ДМФА при 80-90 °С.

В ходе синтеза продуктов **4a-i** происходит образование активных интермедиатов – *N,N*-дициклогексилкарбамимидатов акридонуксусных кислот (схема 2.9), которые затем подвергаются нуклеофильной атаке 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанола. По данным ВЭЖХ-МС, на момент окончания синтеза в смеси остается около 20 % данных соединений, их

значения  $R_f$  в системе 10:3:2 (толуол : ацетон : этиловый спирт, V\V) выше, чем у 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этиловых эфиров.

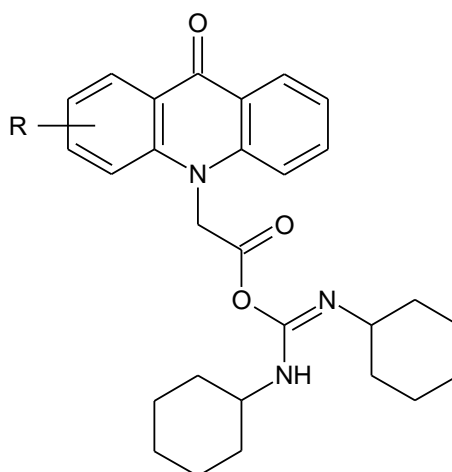


Схема 2.9

Нами также был получен 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил-9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбоксилат реакцией хлорангидрида 4-карбоксиакридона с 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанолом в дихлорметане с пиридином в качестве акцептора хлороводорода (схема 2.10):

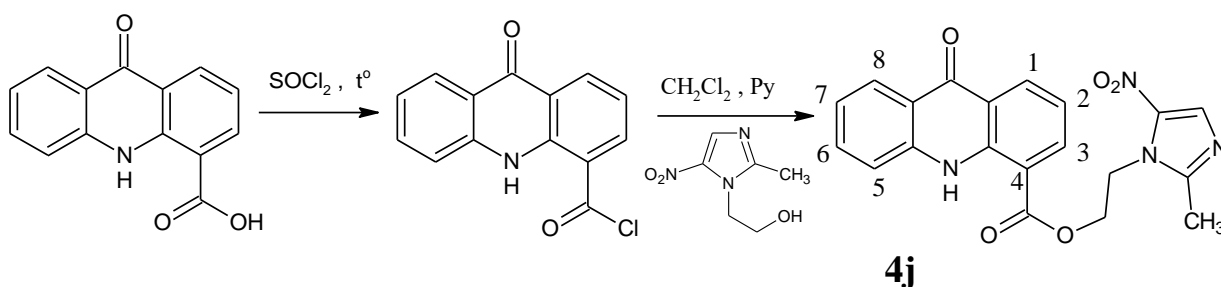


Схема 2.10

Продукт **4j** также может быть получен методом карбодиимидной активации аналогично производным АУК, однако реакция протекает с меньшим выходом, и целевой эфир трудно отделить от примеси *N,N*-дициклогексилмочевины [118]. В ИК-спектре соединения **4j** присутствует полоса поглощения связи N–H ( $3261\text{ см}^{-1}$ ), полосы поглощения карбонильных групп сложного эфира ( $1695\text{ см}^{-1}$ ) и акридона ( $1618\text{ см}^{-1}$ ), нитрогруппы имидазольного фрагмента ( $1524\text{ см}^{-1}$ ). В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  фрагмент  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  наблюдается в виде мультиплета при  $\delta\ 4.77 - 4.83$  м.д., синглеты протонов NH-группы и CH-группы имидазольного фрагмента наблюдаются при  $\delta\ 11.42$  и  $8.07$  м.д. соответственно.



Нами была выполнена оптимизация геометрии молекулы соединения **4a** в газовой фазе (рисунок 2.4) в программе Gaussian 03 методом DFT (функционала плотности) в параметризации B3LYP в базисе STO 6-31G(d,p), вычислены соответствующие длины связей и валентные углы (приложение 10).

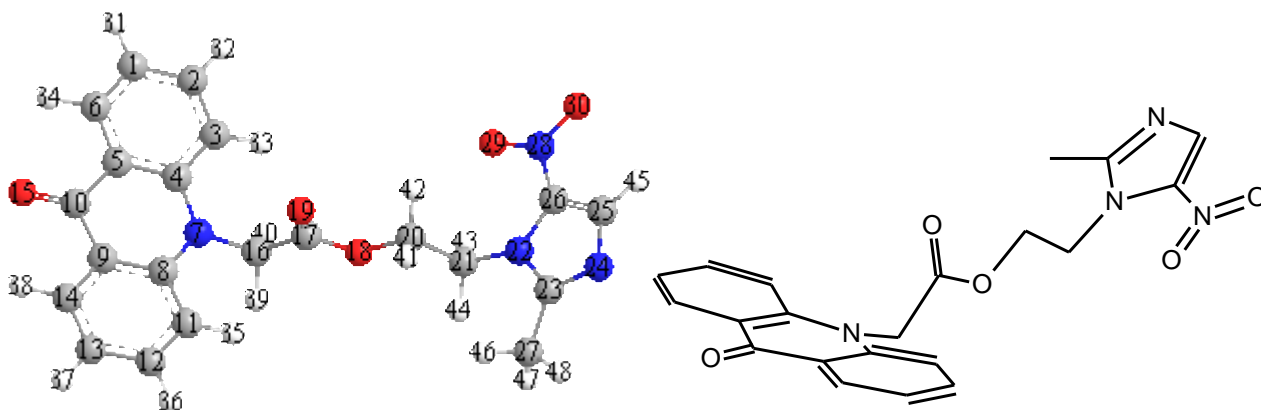


Рис. 2.4. Структура молекулы соединения **4a** в газовой фазе, полученная после оптимизации DFT B3LYP STO 6-31G(d,p)

Таблица 2.6

Противомикробная активность продуктов **4a**, **4f**, **4h** и **4j**

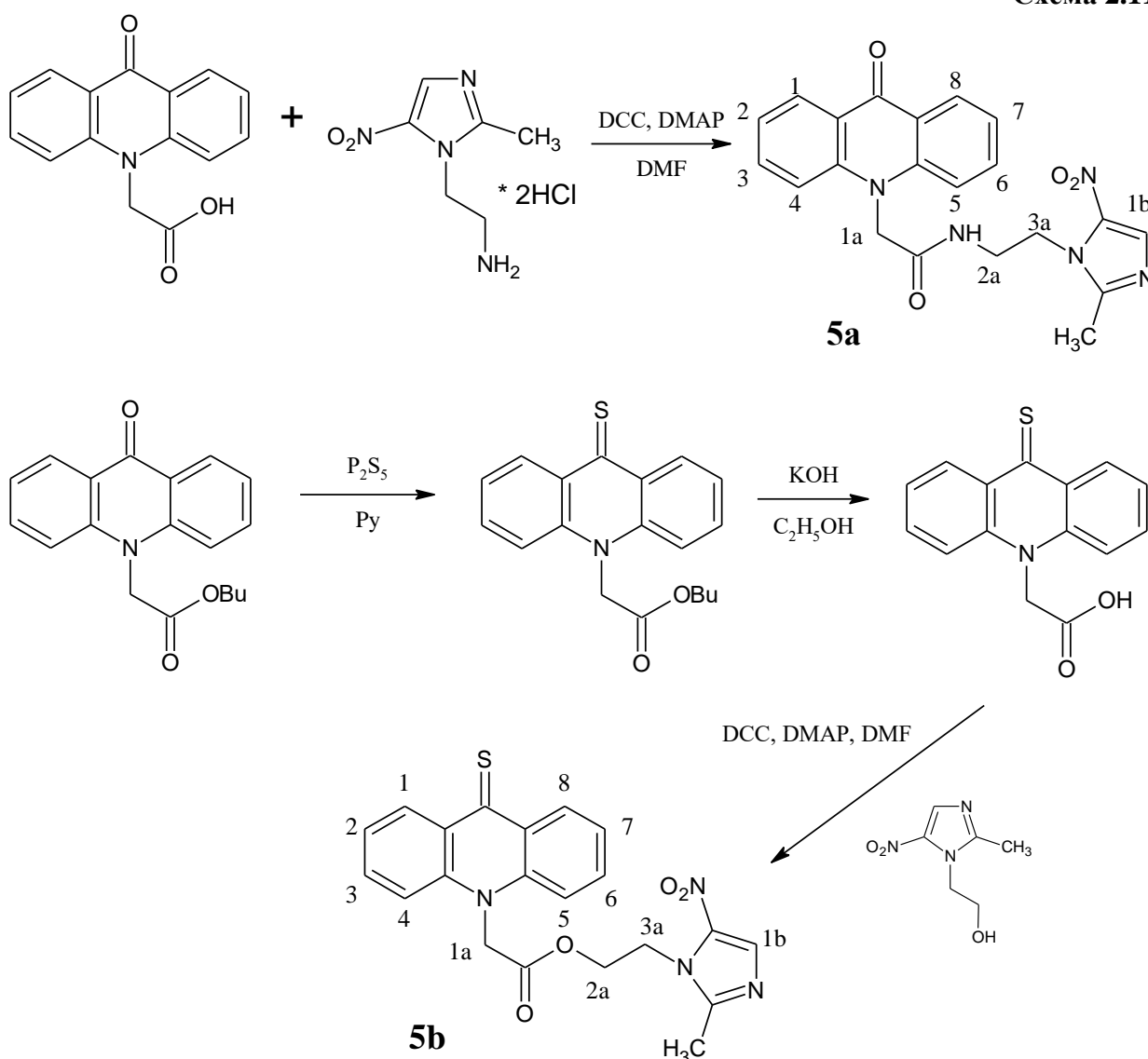
Соединение	С, %	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Candida albicans</i>
		Зона задержки роста, мм					
<b>4a</b>	1	15.00±0.41	13.00±0.52	10.00±0.33	8.00±0.30	23.00±0.59	21.00±0.63
	2	18.00±0.37	15.00±0.60	10.00±0.40	8.00±0.33	25.00±0.72	24.00±0.60
<b>4g</b>	1	8.00±0.83	12.00±0.58	10.00±0.39	9.50±0.50	11.50±0.65	9.00±0.81
	2	8.50±0.45	12.00±0.76	9.50±0.41	9.00±0.74	13.50±0.46	9.50±0.70
<b>4h</b>	1	10.50±0.40	8.50±0.73	10.50±0.61	8.00±0.45	20.50±0.92	11.00±0.54
	2	9.00±0.79	7.00±0.56	10.50±0.67	8.00±0.70	22.50±0.85	11.00±0.69
<b>4j</b>	1	14,00±0,44	12,00±0,32	10,50±0,60	12,00±0,52	24,00±0,72	16,00±0,40
	2	16,00±0,38	12,50±0,54	11,50±0,51	14,00±0,44	27,00±0,81	20,00±0,69
Метронидазол	1	11.50±0.39	20.00±0.74	14.00±0.42	22.00±0.70	14.50±0.37	20.00±0.63
	2	12.00±0.35	21.00±0.61	22.00±0.73	25.00±0.68	15.00±0.40	25.00±0.75

Нами было установлено, что 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этиловый эфир акридонуксусной кислоты (**4a**) по некоторым показателям зон ингибирования роста микроорганизмов (таблица 2.6) превосходит исходный метронидазол, взятый в качестве стандарта (по отношению к *E. coli* на 50 %, *B. subtilis* на 67 %, *C. albicans* сопоставим). 2-(2-Метил-5-

нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этиловый эфир 4-карбоксиякридона (**4j**) по значениям активности сопоставим с продуктом **4a**.

С целью изучения взаимосвязи структура-активность была осуществлена модификация структуры соединения **4a**. Был синтезирован его амидный аналог **5a**, а также 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этиловый эфир тиакридонуксусной кислоты **5b** (схема 2.11). Целевые продукты получали описанной выше карбодиимидной активацией (DCC, DMAP), но ввиду их плохой растворимости в дихлорметане реакции проводили в ДМФА.

Схема 2.11



В ИК-спектре вещества **5a** присутствует полоса поглощения N–H связи при 3306 см<sup>-1</sup>, амидной карбонильной группы при 1667 см<sup>-1</sup>. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H протон C(2a)H группы наблюдается в виде квартета при δ 3.55 м.д.

Тиаокридонуксусную кислоту получали двухстадийным методом, на первом этапе которого кипячением в пиридине бутилового эфира АУК с  $P_2S_5$  синтезировали бутиловый эфир тиаокридонуксусной кислоты, затем подвергая его омылению спиртовым раствором КОН [125]. В ИК-спектре вещества **5b** отсутствует полоса поглощения, соответствующая C=O группе акридона ( $1615-1630\text{ см}^{-1}$ ) и присутствует полоса поглощения эфирной карбонильной группы ( $1732\text{ см}^{-1}$ ), что подтверждает наличие C=S группы в 9 положении акридонового фрагмента.

Была также исследована активность 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этиловых эфиров нитро- и фторзамещенных АУК (таблица 2.6).

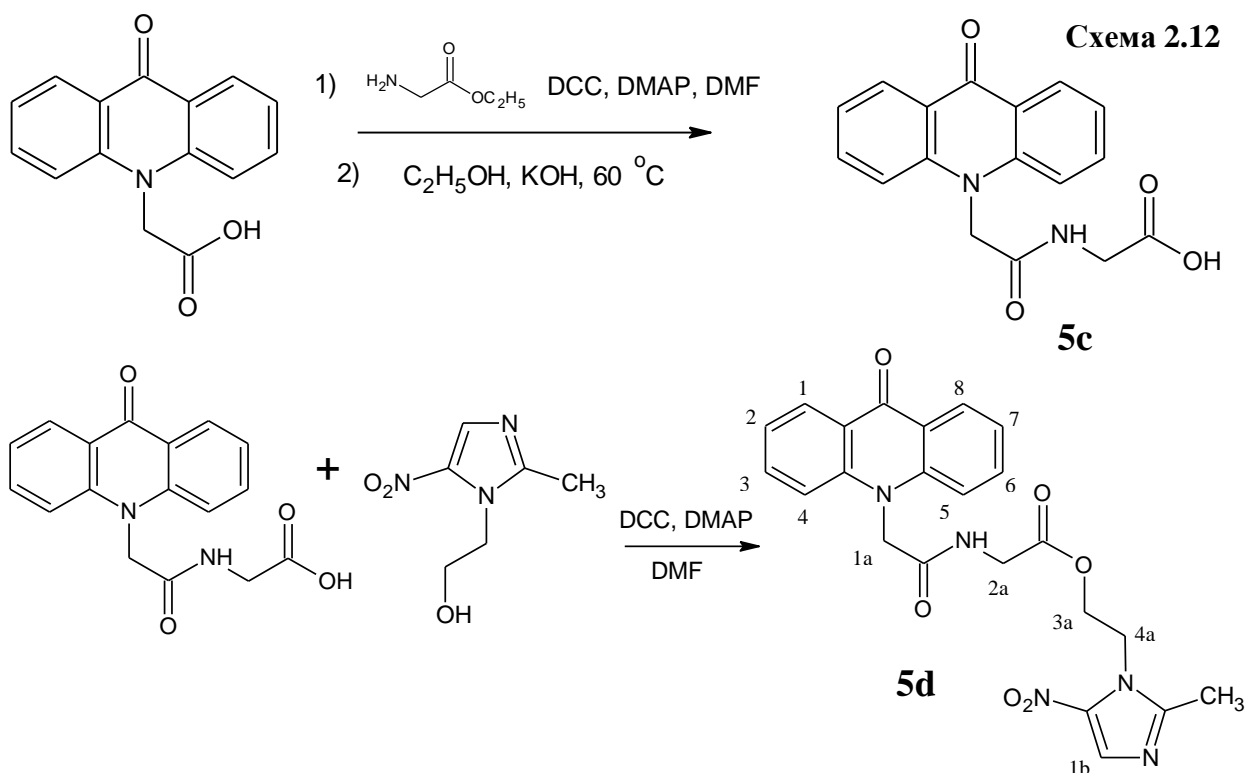
Таблица 2.7

*Противомикробная активность продуктов 5a и 5b*

Соединение	С, %	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Candida albicans</i>
		Зона задержки роста, мм					
<b>5a</b>	1	9.50±0.51	8.50±0.62	8.50±0.84	10.00±0.46	10.50±0.74	11.00±0.80
	2	11.50±0.47	9.50±0.36	9.50±0.65	12.00±0.50	14.00±0.58	13.00±0.66
<b>5b</b>	1	9.50±0.48	8.00±0.55	8.50±0.70	9.50±0.75	7.00±0.41	10.00±0.35
	2	11.50±0.82	10.00±0.64	10.00±0.37	10.50±0.69	8.00±0.53	10.50±0.77
Метронидазол	1	11.50±0.39	20.00±0.74	14.00±0.42	22.00±0.70	14.50±0.37	20.00±0.63
	2	12.00±0.35	21.00±0.61	22.00±0.73	25.00±0.68	15.00±0.40	25.00±0.75

Установлено, что внесенные нами изменения в структуру вещества **4a** не приводят к увеличению антибактериальной активности: невысоким антибактериальным действием обладают как производные нитро- и фторзамещенных АУК **4g** и **4h**, так и соединения **5a** и **5b** (таблица 2.7).

С целью исследования активности 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этиловых эфиров карбоновых кислот, включающих фрагмент акридона, но отличающихся по структуре от акридонуксусной кислоты, нами был осуществлен синтез соединения **5d** и эфира 4-[(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)метил]бензойной кислоты **5f** (схемы 2.12 и 2.13).

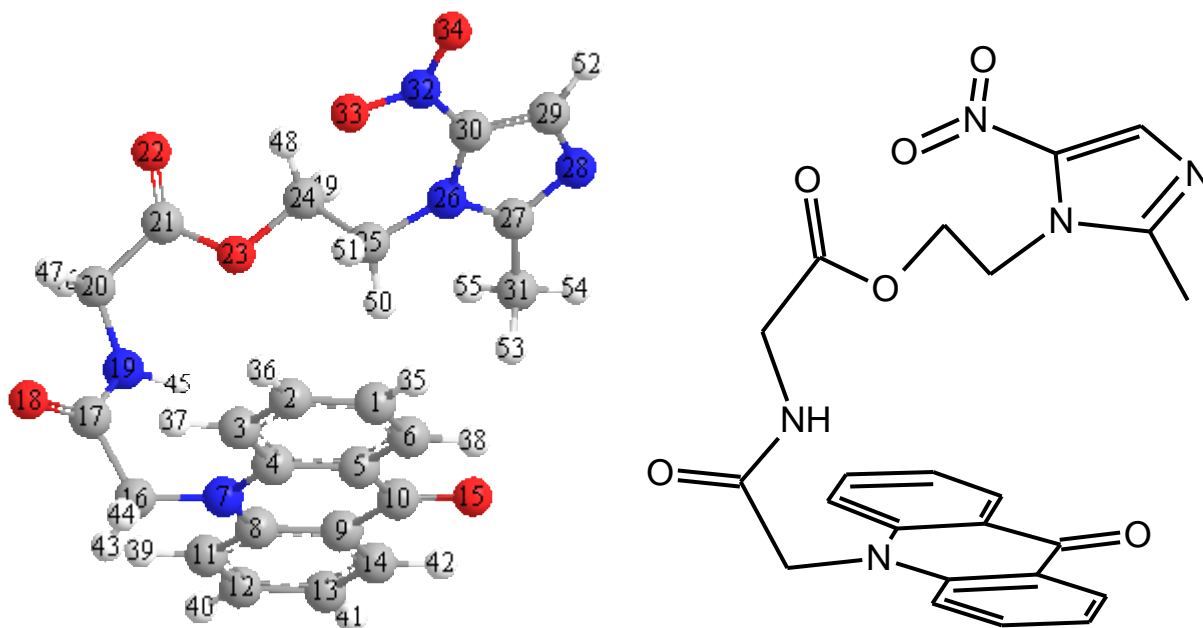


Кислоту **5c** получали гидролизом эфира **3a** спиртовой щелочью при 50 °С, при этом происходило селективное омыление эфирной группы, в то время как амидная связь не разрушалась. Целевой продукт **5d** синтезировали методом карбодиимидной активации, полученный технический эфир очищали колоночной хроматографией (элюент дихлорметан : метанол в объемных соотношениях 85 : 15). Использование такого элюента обусловлено хорошей растворимостью в нем продукта **5d**, а также его высокой полярностью.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  данного вещества протон C(2a)H группы наблюдается в виде дублета при  $\delta$  3.88 м.д., триплеты протонов C(4a)H и C(3a)H групп обнаружены при  $\delta$  4.42 и 4.56 м.д. соответственно. В ИК-спектре соединения **5d** присутствуют полосы поглощения, характерные для NH-группы ( $3337\text{см}^{-1}$ ) и для 3-х разных карбонильных групп ( $1755\text{см}^{-1}$  C=O<sub>эфирн.</sub>,  $1682\text{см}^{-1}$  C=O<sub>амидн.</sub>,  $1632\text{см}^{-1}$  C=O<sub>акридон.</sub>).

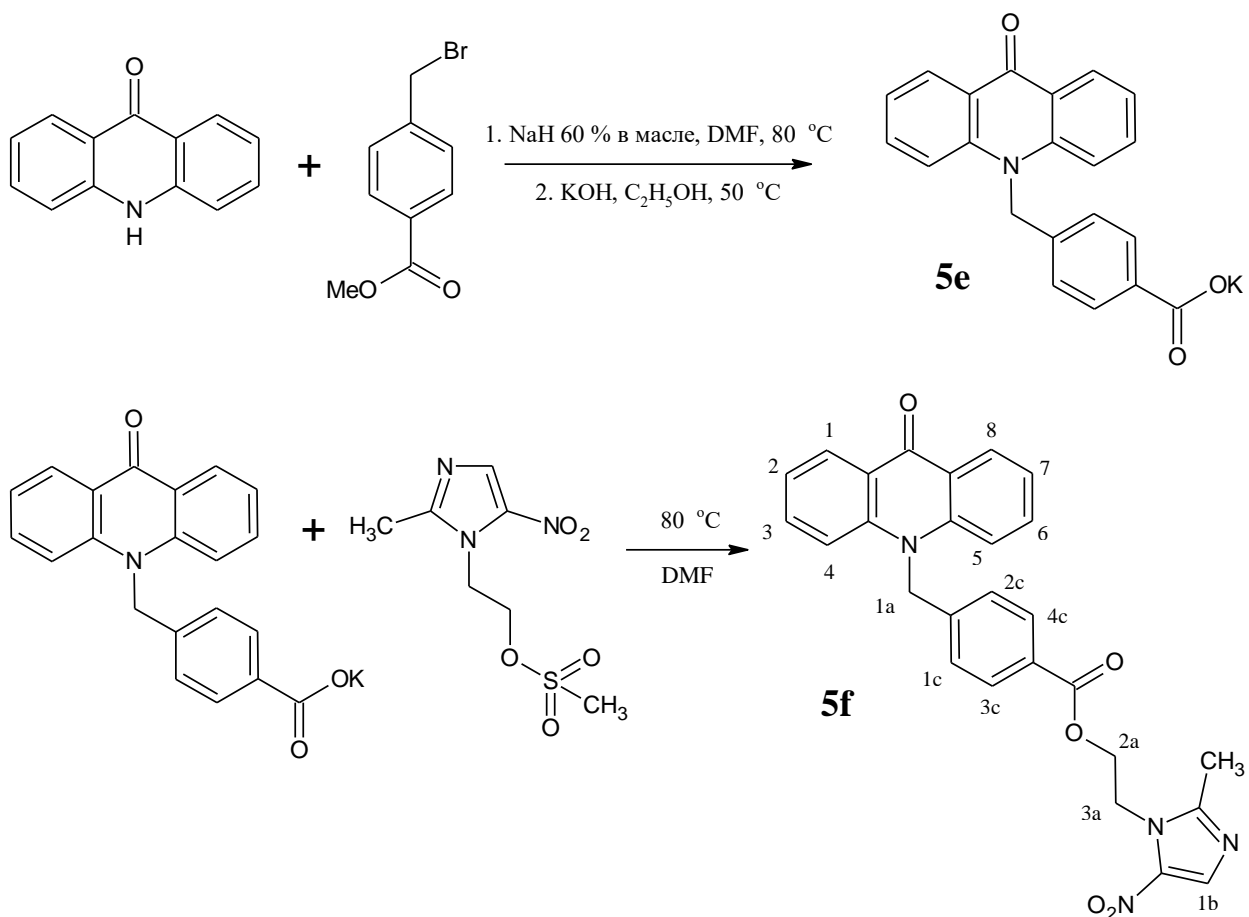
Нами также была выполнена оптимизация геометрии молекулы соединения **5d** в газовой фазе (рисунок 2.5) в программе Gaussian 03 методом DFT (функционала плотности) в параметризации B3LYP в базисе STO 6-

31G(d,p), вычислены соответствующие длины связей и валентные углы (приложение 11).



**Рис. 2.5.** Структура молекулы соединения **5d** в газовой фазе, полученная после оптимизации DFT B3LYP STO 6-31G(d,p)

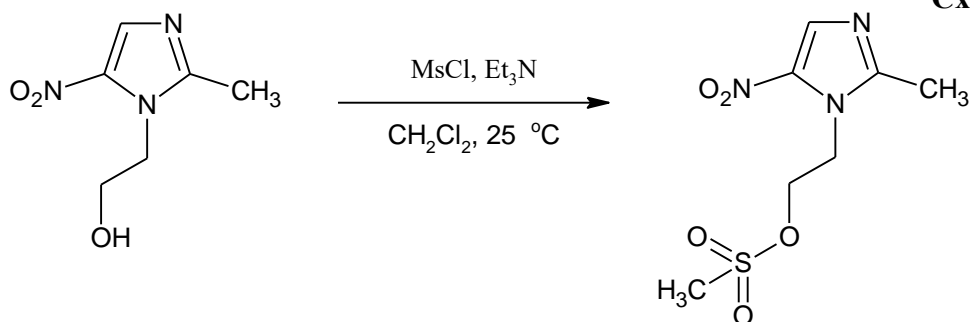
**Схема 2.13**



Для получения целевого продукта **5f** на первом этапе мы провели алкилирование акридона метиловым эфиром *n*-бромметилбензойной кислоты в ДМФА с добавлением гидроксида натрия (60 % суспензия в масле). Полученный технический продукт подвергали омылению и выделяли калиевую соль соответствующей акридонкарбоновой кислоты. Вторая стадия синтеза – взаимодействие соли **5e** с метансульфонатом 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанола в ДМФА при 80 °С (схема 2.13). По окончании реакции смесь выливали в воду, выпавший осадок обрабатывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, отфильтровывали, промывая водой, и очищали методом колоночной хроматографии (силикагель-60 Merck, элюент CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : метанол – 95 : 5).

В ИК-спектре вещества **5f** полоса поглощения сложноэфирной карбонильной группы наблюдается при 1721 см<sup>-1</sup>. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H дублеты протонов метилбензойного фрагмента наблюдаются при δ 7.31 и 7.81 м.д.

Предварительно по известной методике [126] с некоторыми изменениями нами был синтезирован метансульфонат 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанола (схема 2.14). Продукт получали прикапыванием метансульфонилхлорида к смеси 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанола и триэтиламина в дихлорметане при комнатной температуре и последующим перемешиванием смеси в течение 4 часов.



Как видно из таблицы 2.8, соединения **5d** и **5f** обладает невысокой антибактериальной активностью, в отличие от производного АУК **4a**.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этиловых эфиров различных акридонкарбоновых кислот присутствуют сигналы,

соответствующие протонам как акридинового (сигналы протонов СН-групп при  $\delta$  6.9 – 9.0 м.д.), так и имидазольного фрагментов (синглеты протонов  $\text{CH}_3$ - и СН-групп при  $\delta$  2.2 – 2.4 и 7.9 – 8.0 м.д. соответственно, а также 2 триплета, относящиеся к звену  $\text{CH}_2$ – $\text{CH}_2$  при  $\delta$  4.5 – 4.7 м.д.). В ИК-спектрах данных продуктов наблюдаются интенсивные полосы поглощения  $\text{NO}_2$  группы имидазольного фрагмента ( $1520 - 1530 \text{ см}^{-1}$ ), сложноэфирной карбонильной группы ( $1730 - 1750 \text{ см}^{-1}$ ),  $\text{C}=\text{O}$  группы акридона ( $1625 - 1635 \text{ см}^{-1}$ ).

Таблица 2.8

*Противомикробная активность продуктов 5d и 5f*

Соединение	С, %	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Candida albicans</i>
		Зона задержки роста, мм					
<b>5d</b>	1	12.00±0.63	8.00±0.53	12.00±0.48	10.50±0.71	11.50±0.50	11.50±0.82
	2	11.50±0.87	8.00±0.75	8.00±0.56	8.50±0.49	12.50±0.76	12.00±0.44
<b>5f</b>	1	11.50±0.45	13.00±0.82	11.50±0.45	10.50±0.88	9.00±0.65	11.50±0.43
	2	10.50±0.71	12.00±0.57	10.00±0.66	11.50±0.36	9.00±0.72	10.00±0.89
Метронидазол	1	11.50±0.39	20.00±0.74	14.00±0.42	22.00±0.70	14.50±0.37	20.00±0.63
	2	12.00±0.35	21.00±0.61	22.00±0.73	25.00±0.68	15.00±0.40	25.00±0.75

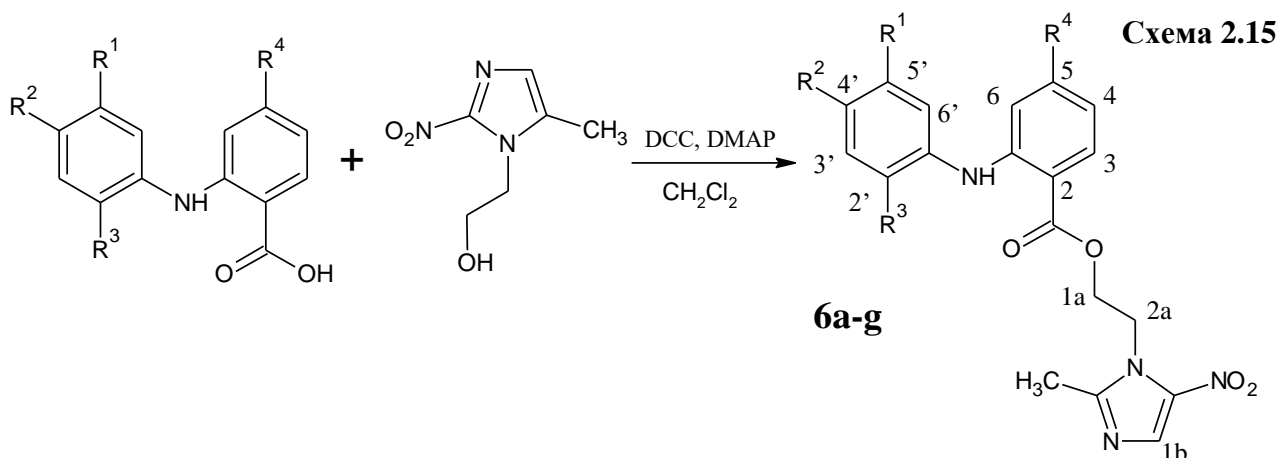
Следует отметить, что важным вопросом, возникшим на данном этапе работы, было изучение влияния акридинового фармакофорной группы на противомикробную активность 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этиловых эфиров акридонкарбоновых кислот. Для решения данной задачи было необходимо синтезировать сложные эфиры 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанола и каких-либо других гетероциклических карбоновых кислот и сравнить активность полученных соединений. Нами было принято решение синтезировать 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этиловые эфиры *N*-фенилантраниловых кислот и дикарбоксидифениламинов и сравнить антибактериальное действие данных веществ и аналогичных производных акридонуксусных кислот.

Следует отметить, что в литературе описан синтез соединений с родственной структурой, что подтверждает актуальность данного синтетического направления. Так, был получен 2-(2-метил-5-нитроимидазол-

1-ил)этил[2-(2,6-дихлорфениламино)фенил]ацетат и далее исследован в качестве средства лечения кожного заболевания розацеа [127], а также синтезированы двойные сложные эфиры 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанола и таких дикарбоновых кислот, как адипиновая, фталевая и себаценовая (продукты далее изучались как средства лечения лямблиоза) [128].

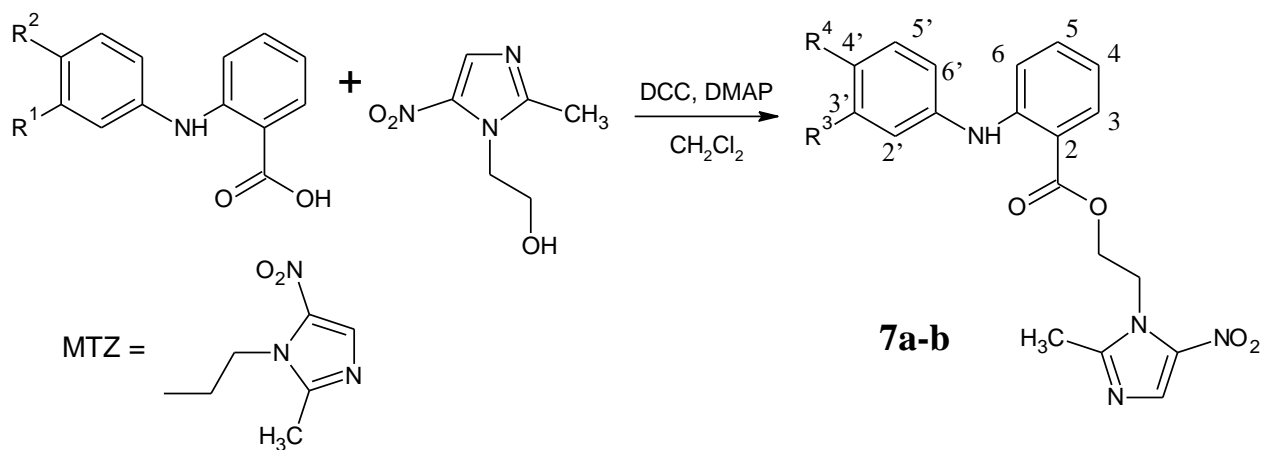
*N*-фенилантраниловые кислоты – исходные вещества для получения акридонов. Некоторые представители этой группы соединений обладают биологической активностью, например известны нестероидные противовоспалительные препараты ортофен, ацеклофенак, нифлумовая и мефенаминовая кислоты [81].

Целевые продукты получали тем же методом, что был использован для синтеза 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этиловых эфиров АУК (схема 2.15).



$R^1=H, R^2=H, R^3=H, R^4=H$  (**6a**);  $R^1=H, R^2=H, R^3=Cl, R^4=H$  (**6b**);  $R^1=H, R^2=H, R^3=F, R^4=H$  (**6c**);  $R^1=H, R^2=OCH_3, R^3=H, R^4=NO_2$  (**6d**);  $R^1=H, R^2=CH_3, R^3=H, R^4=NO_2$  (**6e**);  $R^1=H, R^2=NO_2, R^3=NO_2, R^4=H$  (**6f**);  $R^1=NO_2, R^2=H, R^3=OCH_3, R^4=H$  (**6g**).

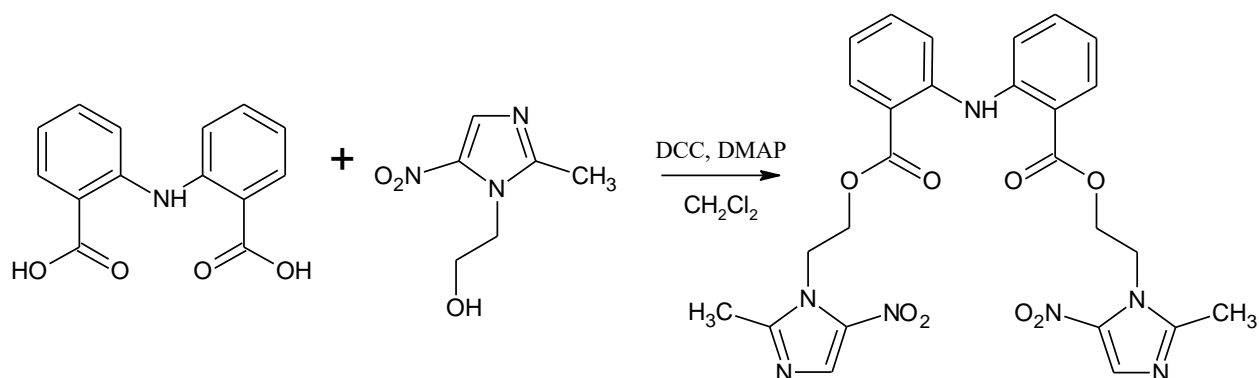




$R^1 = \text{COOH}$ ,  $R^3 = \text{COOMTZ}$ ,  $R^2, R^4 = \text{H}$  (**7a**);  $R^2 = \text{COOH}$ ,  $R^4 = \text{COOMTZ}$ ,  $R^1, R^3 = \text{H}$  (**7b**).

Следует отметить, что в отличие от синтезов продуктов **7a** и **7b** реакция с 2,2'-дикарбоксидифениламином (схема 2.16) протекает с крайне низким выходом (около 10% по данным ВЭЖХ-МС) и сопровождается образованием большого количества побочных продуктов. Данный факт, возможно, связан со стерическими затруднениями, вызванными близким расположением двух фрагментов 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанола.

Схема 2.16



В ИК-спектрах соединений **6** и **7** полоса поглощения  $\text{C}=\text{O}_{\text{эфирн.}}$  группы наблюдается в области  $1675 - 1690 \text{ см}^{-1}$ , в то время как у производных акридонкарбоновых кислот данная полоса поглощения находится в области  $1730 - 1750 \text{ см}^{-1}$ . В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  данных веществ триплеты  $\text{C}(2\text{a})\text{H}$  и  $\text{C}(1\text{a})\text{H}$  групп наблюдаются в областях  $\delta 4.63-4.67$  и  $4.72-4.76$  м.д. соответственно. Протон  $\text{NH}$ -группы проявляется в виде синглета при  $\delta 9.13-$

9.37 м.д. В случае динитрозамещенного производного **6f** сигнал NH группы смещен в область слабого поля и наблюдается при  $\delta$  11.05 м.д.

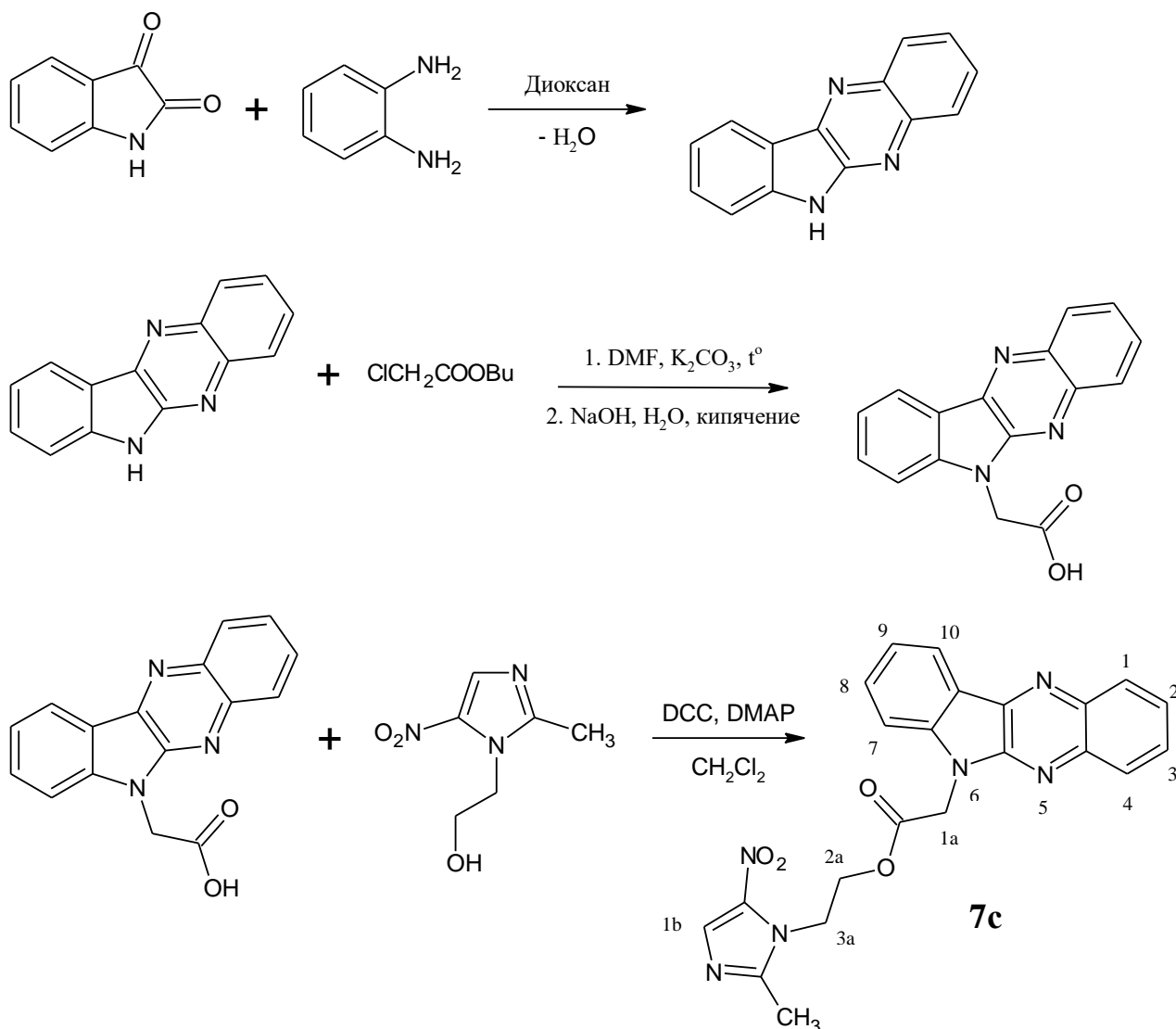
В ходе оценки противомикробного действия соединений **6a**, **6g** и **7a** (таблица 2.9) было установлено, что указанные вещества обладают умеренной активностью, наиболее высокие характеристики зон задержки роста показал двойной эфир **7a**.

Таблица 2.9

*Противомикробная активность продуктов 6a, 6g и 7a*

Соединение	С, %	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Candida albicans</i>
		Зона задержки роста, мм					
<b>6a</b>	1	9.50±0.68	9.00±0.51	9.00±0.56	10.00±0.70	8.00±0.44	10.00±0.48
	2	10.50±0.82	10.50±0.39	9.50±0.63	11.00±0.84	9.00±0.59	11.50±0.65
<b>6g</b>	1	10.00±0.55	8.50±0.41	8.50±0.37	10.00±0.62	7.50±0.40	10.00±0.53
	2	10.50±0.59	9.00±0.77	9.00±0.80	10.50±0.48	8.00±0.75	12.00±0.64
<b>7a</b>	1	10.00±0.75	14.00±0.60	10.00±0.36	8.50±0.63	8.00±0.38	13.00±0.46
	2	13.00±0.48	10.50±0.81	8.50±0.57	11.00±0.71	9.00±0.50	14.00±0.62
Метронидазол	1	11.50±0.39	20.00±0.74	14.00±0.42	22.00±0.70	14.50±0.37	20.00±0.63
	2	12.00±0.35	21.00±0.61	22.00±0.73	25.00±0.68	15.00±0.40	25.00±0.75

В целом производные *N*-фенилантраниловых кислот характеризуются более низкой антибактериальной активностью в сравнении с 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этиловым эфиром АУК, возможно это связано с неплоским строением молекулы *N*-фенилантраниловой кислоты в отличие от плоской трициклической системы акридона. Для подтверждения данного предположения было необходимо синтезировать сложный эфир 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанола и карбоновой кислоты, содержащей какую-либо плоскую гетероциклическую систему. В качестве такой гетероциклической системы мы использовали фрагмент 6*H*-индол[2,3-*b*]хиноксалина (схема 2.17):



6*H*-Индол[2,3-*b*]хиноксалин получали конденсацией изатина и *o*-фенилендиаминa в диоксане при кипячении в течение 20 минут [129]. Продукт алкилировали бутилхлорацетатом в ДМФА с добавлением поташа при температуре 130 °С, синтезированный эфир подвергали щелочному гидролизу. Целевой продукт **7c** получали методом карбодиимидной активации. В ИК-спектре данного вещества полоса поглощения С=О группы наблюдается при 1751 см<sup>-1</sup>, нитрогруппы – при 1526 см<sup>-1</sup>. В спектре ЯМР <sup>1</sup>Н триплеты протонов С(3а)Н и С(2а)Н групп обнаружены при δ 4.51 и 4.57 м.д. соответственно, синглет С(1b)Н группы наблюдается при δ 7.91 м.д.

Таблица 2.10

Сравнительная противомикробная активность продуктов **4a**, **6a** и **7c**

Соединение	С, %	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Candida albicans</i>
		Зона задержки роста, мм					
<b>4a</b>	1	15.00±0.41	13.00±0.52	10.00±0.33	8.00±0.30	23.00±0.59	21.00±0.63
	2	18.00±0.37	15.00±0.60	10.00±0.40	8.00±0.33	25.00±0.72	24.00±0.60
<b>6a</b>	1	9.50±0.68	9.00±0.51	9.00±0.56	10.00±0.70	8.00±0.44	10.00±0.48
	2	10.50±0.82	10.50±0.39	9.50±0.63	11.00±0.84	9.00±0.59	11.50±0.65
<b>7c</b>	1	8.00±0.53	12.50±0.47	9.50±0.60	10.50±0.66	25.50±0.51	10.00±0.88
	2	8.50±0.64	13.50±0.75	11.00±0.55	11.00±0.80	27.00±0.46	10.50±0.54
Метронидазол	1	11.50±0.39	20.00±0.74	14.00±0.42	22.00±0.70	14.50±0.37	20.00±0.63
	2	12.00±0.35	21.00±0.61	22.00±0.73	25.00±0.68	15.00±0.40	25.00±0.75

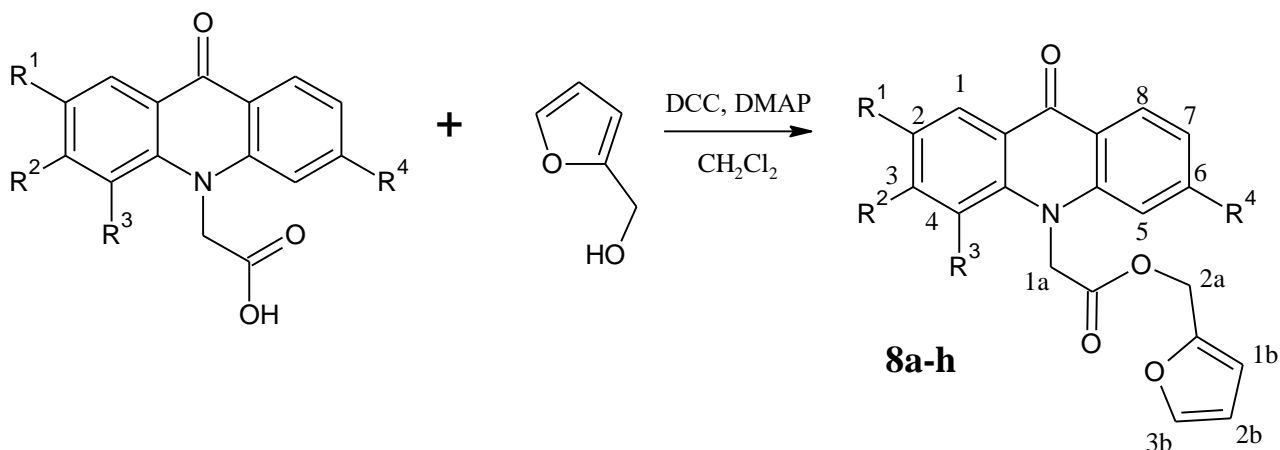
Как видно из таблицы 2.10, активность продукта **7c** выше, чем у 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этилового эфира *N*-фенилантраниловой кислоты **6a**, а значения зон задержки роста *B. subtilis* соединения **7c** сопоставимы с аналогичными показателями для производного АУК **4a**. Таким образом, наличие связанной с 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанолом плоской ароматической системы положительно сказывается на противомикробной активности синтезируемых веществ.

## 2.5 Тетрагидрофуран-2-илметилловые и фуран-2-илметилловые эфиры акридонкарбоновых кислот

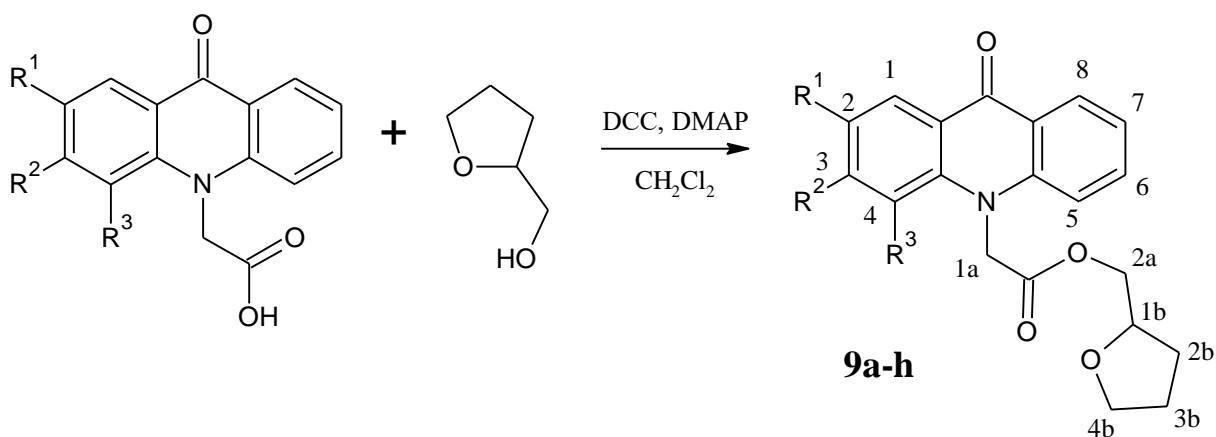
С целью поиска потенциальных антибактериальных агентов мы расширили ряды полученных соединений, синтезировав сложные эфиры акридонкарбоновых кислот, содержащие фрагмент фурана или тетрагидрофурана. Известно, что фрагменты 2-(гидроксиметил)фурана и тетрагидро-2-фуранметанола присутствуют в некоторых биологически активных соединениях [130,131]. Отдельно следует отметить производные 5-нитрофурана, так как соединения данного ряда обладают противомикробной активностью и применяются в медицинской практике при лечении инфекционных заболеваний (наиболее известный препарат – фурацилин) [81].

Синтез фуриловых и тетрагидрофуриловых производных акридонуксусных кислот осуществляли по методу, аналогичному получению 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этиловых эфиров АУК (схема 2.18):

Схема 2.18



$R^1=H, R^2=H, R^3=H, R^4=H$  (**8a**);  $R^1=CH_3, R^2=H, R^3=H, R^4=H$  (**8b**);  $R^1=OCH_3, R^2=H, R^3=H, R^4=H$  (**8c**);  $R^1=H, R^2=NO_2, R^3=H, R^4=H$  (**8d**);  $R^1=H, R^2=H, R^3=F, R^4=H$  (**8e**);  $R^1=F, R^2=H, R^3=H, R^4=H$  (**8f**);  $R^1=F, R^2=H, R^3=H, R^4=NO_2$  (**8g**);  $R^1=H, R^2=OCH_3, R^3=H, R^4=H$  (**8h**).



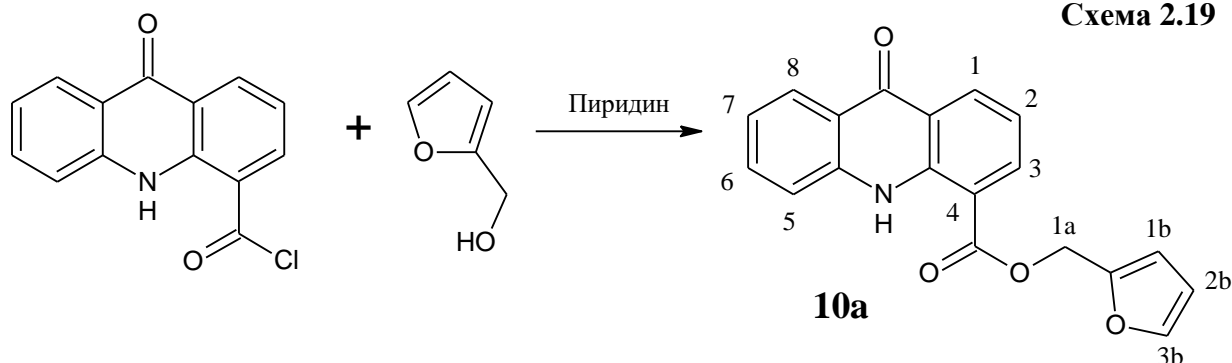
$R^1=H, R^2=H, R^3=H$  (**9a**);  $R^1=CH_3, R^2=H, R^3=H$  (**9b**);  $R^1=H, R^2=H, R^3=CH_3$  (**9c**);  $R^1=OCH_3, R^2=H, R^3=H$  (**9d**);  $R^1=H, R^2=OCH_3, R^3=H$  (**9e**);  $R^1=H, R^2=NO_2, R^3=H$  (**9f**);  $R^1=H, R^2=H, R^3=F$  (**9g**);  $R^1=F, R^2=H, R^3=H$  (**9h**).

Указанный способ синтеза обеспечивает высокие выходы целевых продуктов. Необходимо отметить, что одним из возможных способов получения фурфуроловых эфиров АУК является переэтерификация

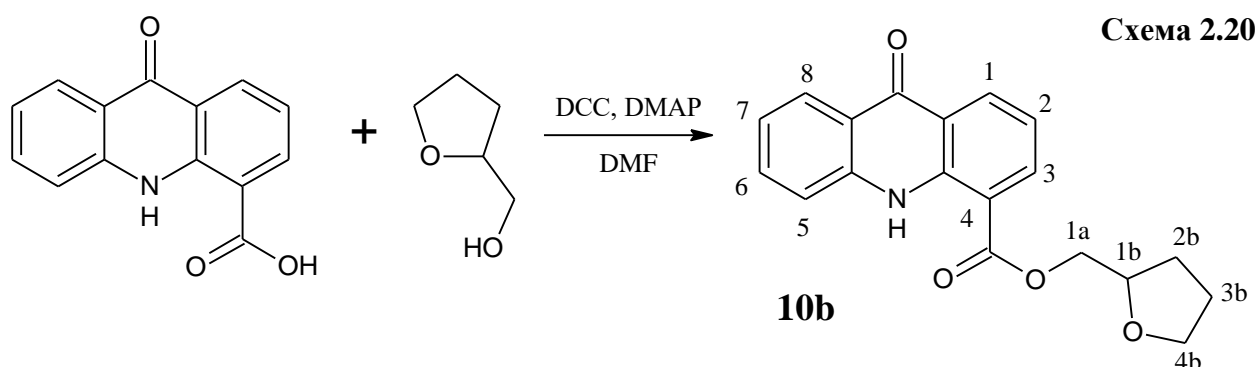
бутиловых, этиловых или метиловых эфиров соответствующих акридонуксусных кислот 2-(гидроксиметил)фураном в присутствии каталитических количеств  $\text{NaOCH}_3$ . Однако высокие выходы достигаются только при использовании метиловых эфиров АУК, в остальных случаях остается примесь непрореагировавшего эфира АУК, которую трудно отделить от целевого фурилового эфира. Интересно, что аналогичная реакция для тетрагидро-2-фуранметанола протекает с крайне низким выходом (около 10 %). Тетрагидрофуран-2-илметиловые эфиры АУК можно также получать с выходами порядка 60-70 % прямой этерификацией акридонуксусных кислот тетрагидро-2-фуранметанолом в присутствии полифосфорной кислоты и нагревании реакционной смеси при 120-130 °С в течение 2.5 часов [117,118].

В ИК-спектрах соединений **8** полосы поглощения групп  $\text{C}=\text{O}_{\text{эфирн.}}$  и  $\text{C}=\text{O}_{\text{акридона}}$  наблюдаются в областях 1730 – 1744  $\text{см}^{-1}$  и 1632 – 1642  $\text{см}^{-1}$  соответственно, аналогичные полосы поглощения в ИК-спектрах соединений **9** находятся в областях 1750 – 1760  $\text{см}^{-1}$  и 1626 – 1640  $\text{см}^{-1}$ . В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  продуктов **8** протоны фуранового фрагмента наблюдаются в виде дублета дублетов и двух дублетов при  $\delta$  6.48–6.50, 6.57–6.60 и 7.71–7.73 м.д. соответственно. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  продуктов **9** протоны тетрагидрофуранового фрагмента наблюдаются в виде серии мультиплетов в области  $\delta$  1.38–4.06 м.д., два мультиплета протонов  $\text{C}(2\text{a})\text{H}_2$  группы находятся в области  $\delta$  4.01–4.20 м.д.

Нами также был осуществлен синтез фуран-2-илметилового эфира 4-карбок시아кридона. Метод, представленный на схеме 2.19, оказался наиболее удобным и эффективным:



Известно, что для некоторых производных фурана характерны сильные ацидофобные свойства, и при взаимодействии с кислотами данные соединения полимеризуются [132]. Чтобы избежать осмоления смеси в указанной выше реакции использовали избыток пиридина как акцептора HCl и порционное добавление хлорангидрида 4-карбоксиакридона [118]. Следует отметить, что синтезировать тетрагидрофуран-2-илметилэфир 4-карбоксиакридона данным методом не удалось, поэтому продукт **10b** получали карбодиимидной активацией (схема 2.20), а выделенный технический эфир чистили методом колоночной хроматографии.



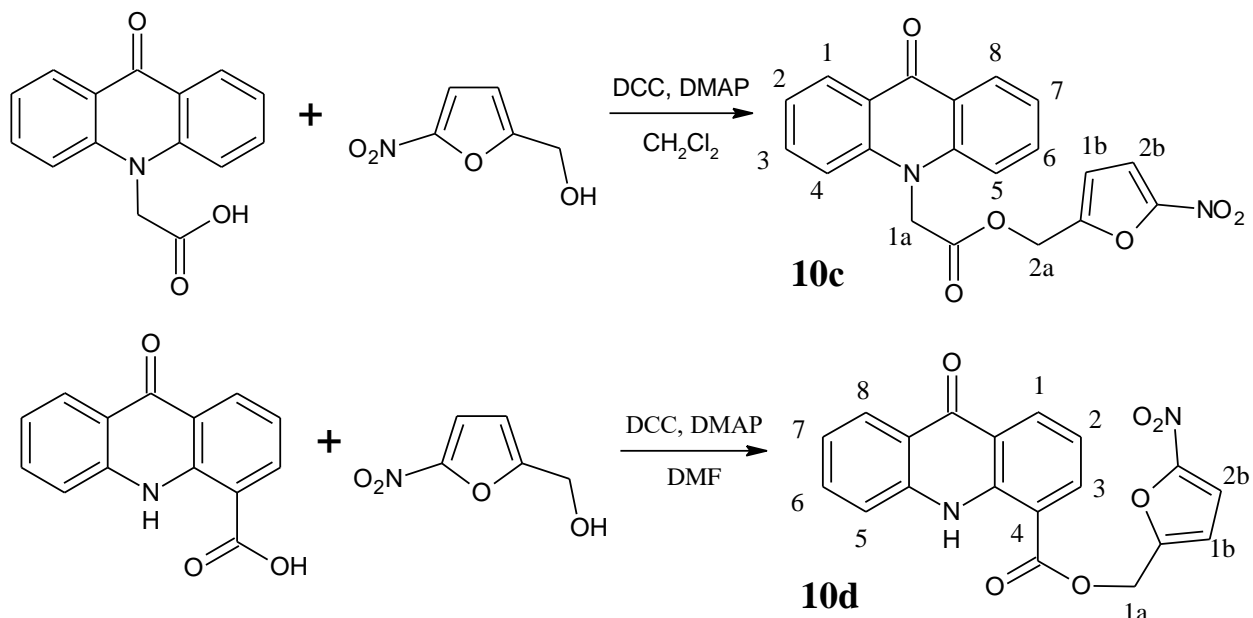
В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **10b** мультиплеты протонов тетрагидрофуранового фрагмента и  $\text{C}(2\text{a})\text{H}_2$  группы смещены в область слабого поля ( $\delta$  1.71–4.29 и 4.33–4.45 м.д. соответственно) по сравнению с производными АУК. В ИК-спектрах соединений **10** полоса поглощения сложноэфирной карбонильной группы наблюдается при  $1692\text{ см}^{-1}$ , в то время как у производных АУК **8** и **9** аналогичная полоса присутствует в области  $1730 - 1760\text{ см}^{-1}$ .

Важной задачей также являлся синтез производных акридонкарбоновых кислот, содержащих 5-нитрофурановый фрагмент. Следует отметить, что 5-нитрофурфуроловый спирт – довольно неустойчивое соединение, поэтому было необходимо найти эффективный метод синтеза целевых продуктов, при которых бы данный спирт не разлагался в ходе реакции. Нами было установлено, что методы этерификации\переэтерификации в данном случае неприемлемы, не удалось

также перевести 5-нитрофуруриловый спирт в соответствующий метансульфонат.

С высокими выходами 5-нитрофуруриловые эфиры акридонуксусной кислоты и 4-карбоксиакридона удалось синтезировать методом карбодимидной активации (схема 2.21):

Схема 2.21



В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  продукта **10c** сигналы протонов фуранового фрагмента смещены в область слабого поля (два дублета при  $\delta$  6.97 и 7.71 м.д.) по сравнению с продуктом **8a** без нитрогруппы в фурановом фрагменте (дублет дублетов и дублет при  $\delta$  6.49 и 6.57 м.д.). Аналогичная закономерность наблюдается и для производного 4-карбоксиакридона **10d**.

Нами была исследована антибактериальная активность некоторых полученных соединений, результаты приведены в таблице 2.11. Следует отметить, что продукты **6a** и **7a** по некоторым показателям эффективнее стандартного препарата риванола (**6a** по отношению к *Pr.vulgaris* на 10 %, *C. albicans* на 20 %; **7a** по отношению к *C. albicans* на 13 %).

Установлено, что введение нитрогруппы в 5 положение фуранового цикла соединения **6a** не приводит к увеличению противомикробной активности (продукт **10c**). Введение атома фтора в 4 положение акридонового кольца (продукт **9g**) привело к уменьшению зон задержки роста микроорганизмов.



Таблица 2.11

Противомикробная активность веществ **8a**, **9a**, **9g** и **10c** в сравнении с риванолом

Соединение	С, %	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Candida albicans</i>
		Зона задержки роста, мм					
<b>8a</b>	1	12,00±0,32	10,00±0,39	13,00±0,40	11,00±0,30	10,50±0,35	18,00±0,39
	2	15,00±0,42	11,00±0,35	16,50±0,44	12,00±0,41	13,00±0,56	18,00±0,68
<b>9a</b>	1	9,50±0,36	12,00±0,43	9,00±0,33	15,00±0,40	14,00±0,71	14,50±0,38
	2	10,00±0,35	14,00±0,48	10,50±0,45	16,00±0,42	12,00±0,52	17,00±0,69
<b>9g</b>	1	10,50±0,54	10,50±0,66	10,00±0,60	9,00±0,58	7,00±0,38	12,00±0,75
	2	11,50±0,71	11,50±0,80	9,00±0,47	9,00±0,77	7,00±0,42	11,00±0,59
<b>10c</b>	1	9,50±0,68	14,00±0,75	12,00±0,52	13,50±0,66	10,50±0,57	8,50±0,88
	2	11,00±0,53	14,50±0,81	12,50±0,39	14,00±0,80	13,50±0,76	10,50±0,45
Риванол	1	12,75±0,47	12,00±1,14	12,50±0,83	17,00±1,02	14,05±0,94	13,50±0,56
	2	14,50±0,57	15,00±0,93	15,00±0,66	20,00±0,97	15,00±1,14	15,00±0,96

## 2.6 Амиды акридонкарбоновых кислот

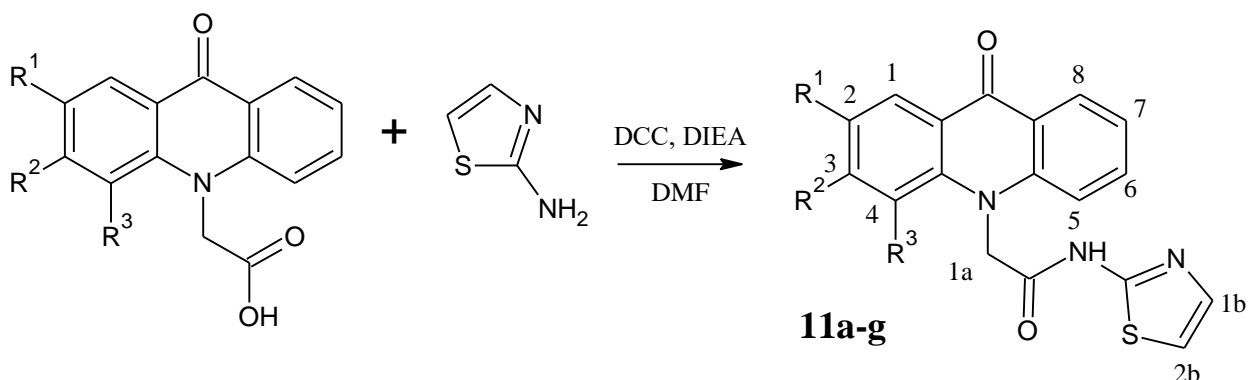
Известно, что амиды акридонкарбоновых кислот и различных шестичленных гетероциклов обладают разнообразной биологической активностью, поэтому нами была поставлена задача синтезировать новые амиды, содержащие в молекуле различные пятичленные гетероциклические системы.

Структурный фрагмент 2-аминотиазола входит в состав некоторых антибактериальных препаратов (азтреонам, карумонам, сульфатиазол, цефтриаксон), а также ряда других соединений, обладающих противомикробным действием [83, 133-135]. Продолжая поиск биологически активных веществ среди производных акридона, мы синтезировали тиазол-2-илкарбоксамиды 4-карбоксиякридона и различных акридонуксусных кислот (схема 2.22) [134].

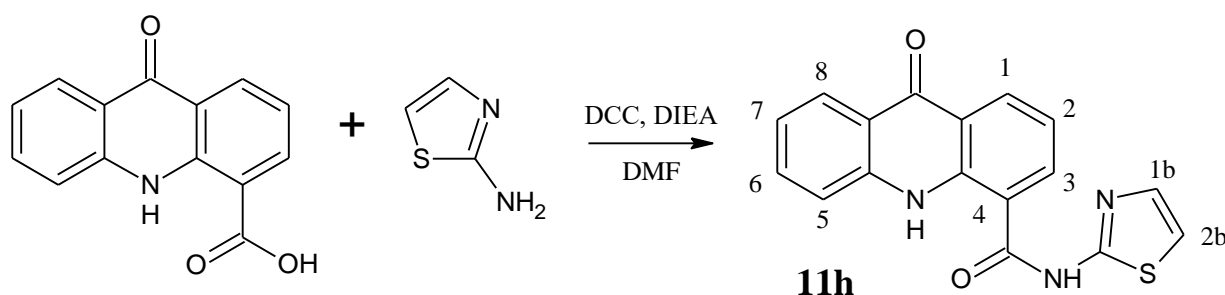
Соединения **11a–h** получали в ДМФА в присутствии *N,N*-дициклогексилкарбодиимида и каталитических количеств *N,N*-диизопропилэтиламина при комнатной температуре. Использование в качестве растворителя ДМФА вместо дихлорметана обусловлено тем, что амиды акридонкарбоновых кислот плохо растворимы в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , как

следствие, при проведении реакции в данном растворителе образуется трудноразделимая смесь амида и *N,N'*-дициклогексилмочевины [134].

Схема 2.22



$R^1=H$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=H$  (**11a**);  $R^1=CH_3$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=H$  (**11b**);  $R^1=H$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=CH_3$  (**11c**);  $R^1=OCH_3$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=H$  (**11d**);  $R^1=H$ ,  $R^2=OCH_3$ ,  $R^3=H$  (**11e**);  $R^1=H$ ,  $R^2=NO_2$ ,  $R^3=H$  (**11f**);  $R^1=F$ ,  $R^2=H$ ,  $R^3=H$  (**11g**).



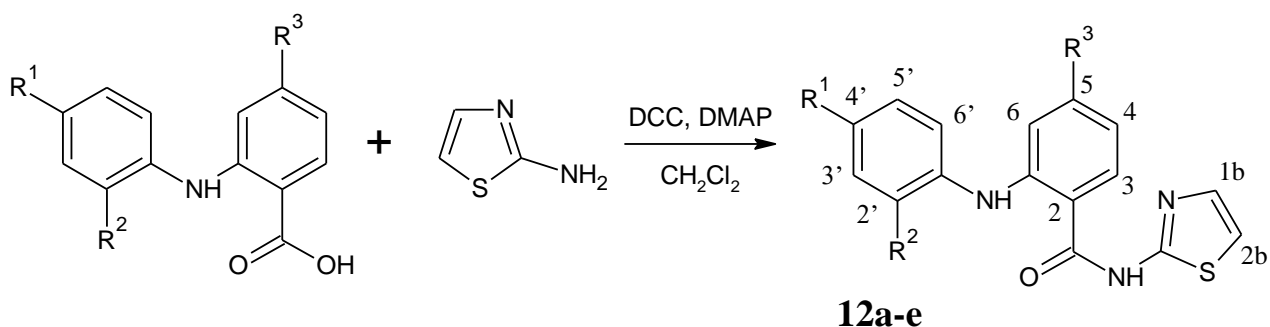
Для отделения остатков *N,N'*-дициклогексилмочевины от целевых соединений технические продукты промывали горячим хлороформом, в котором карбоксамиды акридонкарбоновых кислот плохо растворимы. Так как тиазол-2-илкарбоксамиды **11a-h** получаются с выходами, близкими к количественным, и не требуется их сложная очистка, выбранный нами способ синтеза можно считать достаточно эффективным и удобным [134].

В ИК-спектрах продуктов **11** наблюдаются полосы поглощения, характерные для колебаний NH-группы ( $3325\text{ см}^{-1}$ ), карбонильных групп амида ( $1715\text{--}1690\text{ см}^{-1}$ ) и акридона ( $1647\text{--}1622\text{ см}^{-1}$ ) [134]. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **11** два дублета протонов тиазольного фрагмента наблюдаются при  $\delta$  7.24–7.27 и 7.50–7.56 м.д., синглет NH группы наблюдается при  $\delta$  12.58–12.85 м.д.

В ходе оценки антибактериальной активности было установлено, что тиазол-2-илкарбоксамид АУК (**11a**) обладает весьма умеренным противомикробным действием. Зоны ингибирования роста для *Proteus vulgaris* сопоставимы с аналогичными значениями для стандартного препарата, по всем остальным показателям соединение **11a** уступает риванолу (таблица 2.12).

Нами также были синтезированы тиазол-2-илкарбоксамиды *N*-фенилантраниловых кислот (схема 2.23):

Схема 2.23



$R^1=H, R^2=H, R^3=H$  (**12a**);  $R^1=H, R^2=F, R^3=H$  (**12b**);  $R^1=F, R^2=H, R^3=H$  (**12c**);  $R^1=OCH_3, R^2=H, R^3=NO_2$  (**12d**);  $R^1=CH_3, R^2=H, R^3=NO_2$  (**12e**).

В ИК-спектрах соединений **12** полосы поглощения, соответствующие C=O группе, наблюдаются в области 1637–1651  $cm^{-1}$ .

Таблица 2.12

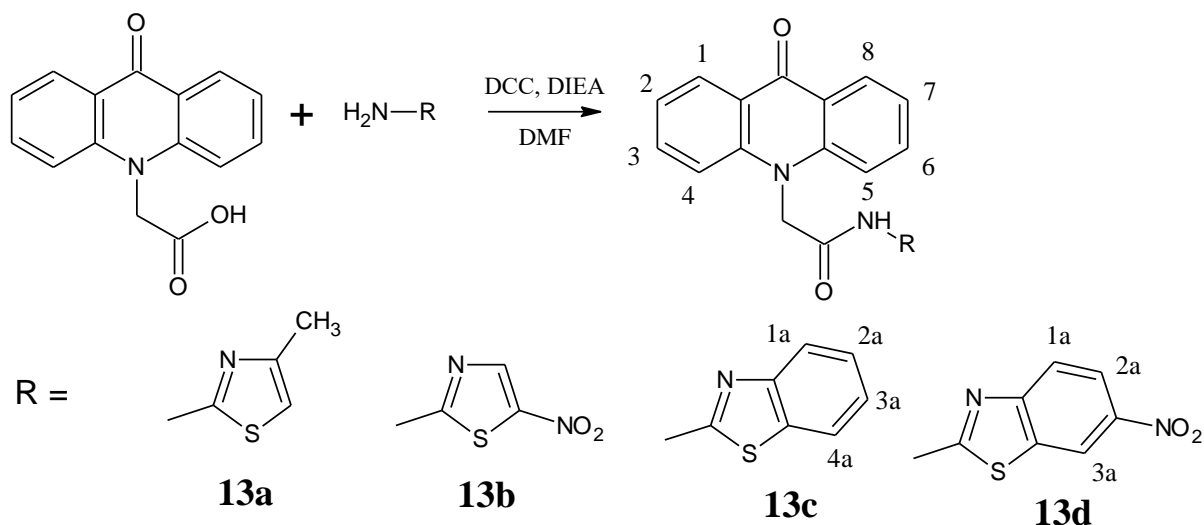
Антибактериальное действие соединений **11a** и **12a**

Соединение	С, %	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Candida albicans</i>
		Зона задержки роста, мм					
<b>11a</b>	1	10.00±0.62	9.50±0.46	13.00±0.55	9.50±0.91	8.00±0.53	7.50±0.65
	2	11.00±0.54	10.50±0.70	14.50±0.83	10.00±0.49	9.00±0.72	8.00±0.44
<b>12a</b>	1	10.00±0.75	9.00±0.62	9.00±0.53	8.50±0.49	9.00±0.38	14.50±0.86
	2	10.50±0.68	9.00±0.44	10.00±0.82	9.00±0.70	10.50±0.64	15.00±0.74
Риванол	1	12.75±0.47	12.00±1.14	12.50±0.83	17.00±1.02	14.05±0.94	13.50±0.56
	2	14.50±0.57	15.00±0.93	15.00±0.66	20.00±0.97	15.00±1.14	15.00±0.96

Тиазол-2-илкарбоксамид *N*-фенилантраниловой кислоты (**12a**) также показал невысокую активность, и сравним с препаратом сравнения только по отношению к *Candida albicans* (таблица 2.12) [134].

В настоящее время в медицине применяется 2-ацетиламино-5-нитротиазол (нитазол) – препарат, оказывающий антибактериальное действие на кишечную палочку, стрептококки, стафилококки и некоторые другие патогенные микроорганизмы (неактивен по отношению к синегнойной палочке и протее) [81]. Поэтому нами была поставлена задача синтезировать амиды АУК, содержащие фрагменты 5-нитротиазола и некоторых других замещенных 2-аминотиазолов. Ниже представлена схема (2.24) синтеза целевых продуктов.

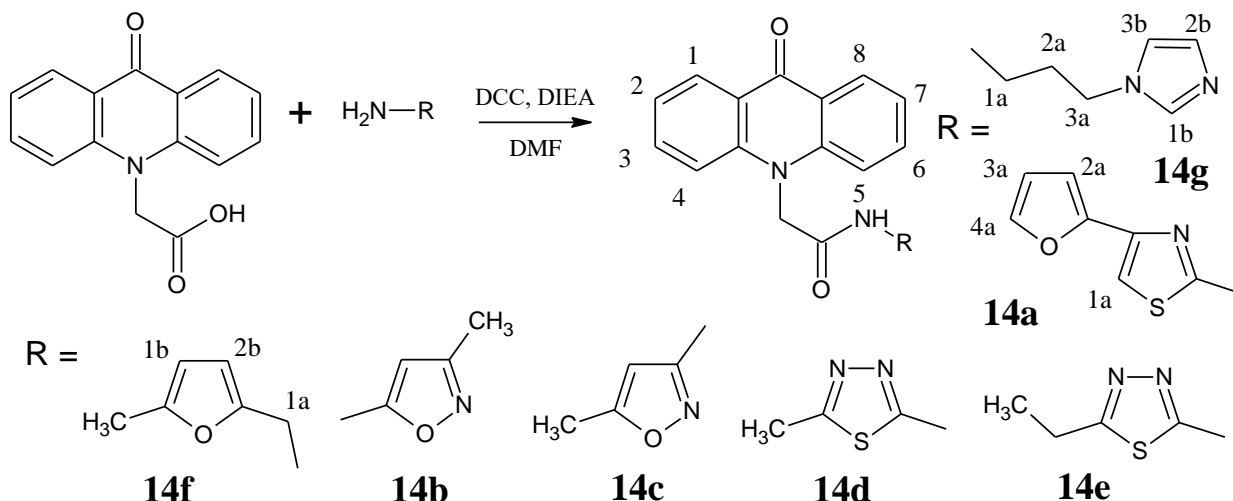
Схема 2.24



В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **13a** протон СН группы тиазольного фрагмента наблюдается в виде синглета при  $\delta$  6.79 м.д., в то время как в спектре продукта **13b** синглет аналогичного протона смещен в область слабого поля ( $\delta$  8.69 м.д.) из-за наличия нитрозаместителя в тиазольном кольце. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **13c** сигналы протонов бензотиазольного фрагмента наблюдаются в виде двух триплетов и двух дублетов при  $\delta$  7.32, 7.46 и 7.80–7.84, 7.97 м.д. соответственно. В спектре нитропроизводного **13d** сигналы аналогичных протонов смещены в область слабого поля (два дублета и дублет дублетов при  $\delta$  7.97, 9.07 и 8.31 м.д. соответственно).

Нами также был осуществлен синтез амидов АУК, содержащих и ряд других пятичленных гетероциклических фрагментов, например изоксазольный и тиadiaзольный (схема 2.25).

Схема 2.25



В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  амидов **14b** и **14c** протоны СН групп изоксазольных фрагментов представлены в виде синглетов при  $\delta$  6.11 и 6.57 м.д. соответственно. В спектре продукта **14g** протоны аминопропильного фрагмента наблюдаются в виде квинтета (1.87 м.д.), квартета (3.09 м.д.) и триплета (3.97 м.д.).

Таблица 2.13

*Антибактериальная активность продуктов 13с, 14с и 14е*

Соединение	С, %	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Candida albicans</i>
		Зона задержки роста, мм					
<b>13b</b>	1	8.00±0.48	13.00±0.50	13.50±0.81	8.00±0.67	12.00±0.45	8.00±0.90
	2	9.50±0.74	14.00±0.39	9.50±0.64	8.50±0.72	12.00±0.79	11.00±0.53
<b>14c</b>	1	13.50±0.56	9.00±0.46	12.50±0.86	8.00±0.55	8.50±0.72	8.50±0.66
	2	15.00±0.81	10.00±0.78	13.00±0.74	8.50±0.67	9.00±0.48	11.50±0.40
<b>14e</b>	1	11.50±0.73	15.00±0.50	10.50±0.84	11.00±0.76	9.50±0.44	12.50±0.57
	2	12.50±0.38	16.50±0.62	13.00±0.69	13.00±0.51	12.50±0.90	15.50±0.82
<b>Риванол</b>	1	12.75±0.47	12.00±1.14	12.50±0.83	17.00±1.02	14.05±0.94	13.50±0.56
	2	14.50±0.57	15.00±0.93	15.00±0.66	20.00±0.97	15.00±1.14	15.00±0.96

В ходе анализа антибактериальной активности было установлено, что 5-нитротиазол-2-илкарбоксамид акридонуксусной кислоты (**13b**) обладает достаточно умеренным противомикробным действием (таблица 2.13). *N*-(5-Этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетамид (**14e**) на 10 % эффективнее риванола в отношении *Ps. aeruginosa*.

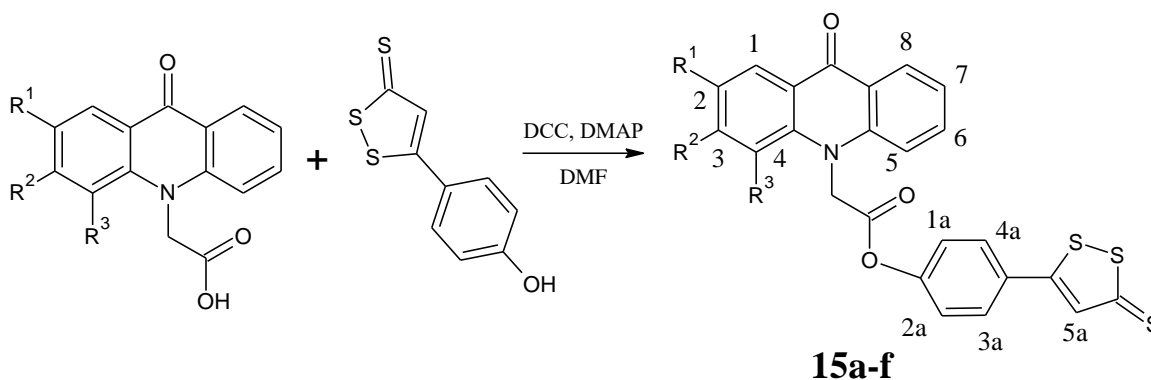
## 2.7 4-(3-тиоксо-3*H*-1,2-дителиол-5-ил)фениловые эфиры акридонкарбоновых кислот.

Производные 5-(4-гидроксифенил)-3*H*-1,2-дителиол-3-тиона (ADT-OH) активно исследуются в настоящее время и широко используются как соединения-доноры  $H_2S$  в живых организмах в синтезе различных фармакологических гибридов. Было открыто, что 4-(3-тиоксо-3*H*-1,2-дителиол-5-ил)фениловые эфиры различных карбоновых кислот обладают противовоспалительным и противоопухолевым действием [117,136-138]. Поэтому представляло интерес синтезировать соединения, содержащие фармакофорные фрагменты акридона и ADT-OH.

Нами были синтезированы 4-(3-тиоксо-3*H*-1,2-дителиол-5-ил)фениловые эфиры АУК и 4-КА (схема 2.26).

Как и амиды акридонкарбоновых кислот, их 4-(3-тиоксо-3*H*-1,2-дителиол-5-ил)фениловые эфиры труднорастворимы в дихлорметане и хлороформе, поэтому реакции проводили в ДМФА, для удаления примесей технические продукты промывали горячим хлороформом.

Схема 2.26



$R^1=H, R^2=H, R^3=H$  (**15a**);  $R^1=CH_3, R^2=H, R^3=H$  (**15b**);  $R^1=H, R^2=H, R^3=CH_3$  (**15c**);  $R^1=OCH_3, R^2=H, R^3=H$  (**15d**);  $R^1=H, R^2=OCH_3, R^3=H$  (**15e**);  $R^1=F, R^2=H, R^3=H$  (**15f**).



PASS. В тоже время на основании прогноза можно ожидать наличие у соединений **11** противовоспалительной и противоопухолевой активности.

**Таблица 2.14**

*Противомикробная активность соединения 15a*

Соединение	С, %	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Candida albicans</i>
		Зона задержки роста, мм					
<b>15a</b>	1	7.00±0.36	15.00±0.60	10.00±0.74	8.00±0.58	7.50±0.87	13.00±0.38
	2	8.00±0.51	13.00±0.85	10.00±0.49	8.50±0.45	8.00±0.41	14.00±0.52
<b>Риванол</b>	1	12.75±0.47	12.00±1.14	12.50±0.83	17.00±1.02	14.05±0.94	13.50±0.56
	2	14.50±0.57	15.00±0.93	15.00±0.66	20.00±0.97	15.00±1.14	15.00±0.96



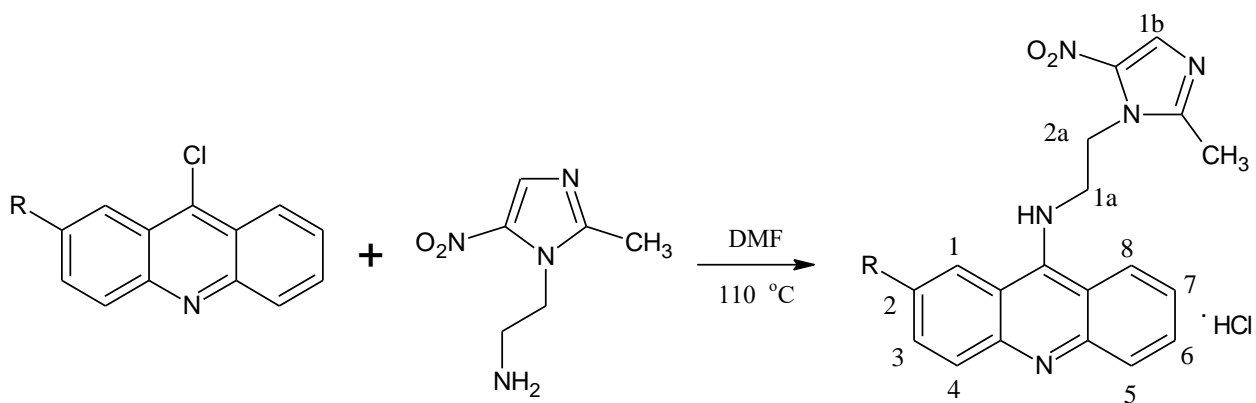
### ГЛАВА 3 СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ N<sup>9</sup>- ЗАМЕЩЕННЫХ АКРИДИН-9-АМИНОВ

В предыдущей главе нами было показано, что некоторые производные акридонкарбоновых кислот, содержащие пятичленные гетероциклические фрагменты, обладают достаточно высокой антибактериальной активностью. Поэтому важной задачей являлось получение аналогичных соединений, содержащих трициклическую систему акридина. Актуальность данной работы обусловлена тем, что еще в начале XX века производные 9-аминоакридина применялись в качестве антибактериальных средств. N<sup>9</sup>-Замещенные акридин-9-амины – наиболее интересные представители данного класса соединений, обладающие широким спектром различной биологической активности.

Наибольший интерес представлял синтез продуктов, содержащих фармакофорные фрагменты акридина и 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанола. Следует отметить, что получение целевых соединений прямым взаимодействием 9-хлоракридинов и 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанола не представлялось целесообразным, так как известно, что 9-окси производные акридинов являются неустойчивыми и высоко реакционноспособными соединениями. Обычно их получают *in situ* для последующего нуклеофильного замещения аминами.

Ввиду приведенных выше соображений, на первом этапе нами был осуществлен синтез с участием 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанамина (схема 3.1). Целевые продукты получали взаимодействием 9-хлоракридинов с 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанамином в ДМФА, выдерживая реакционную смесь при 110 °С в течение 4 часов.

Схема 3.1

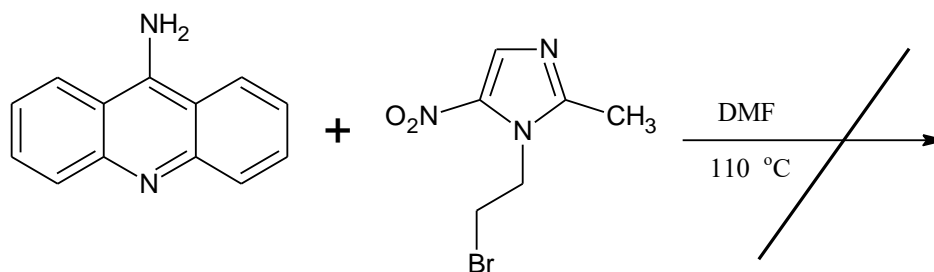


R=H (**16a**); R=CH<sub>3</sub> (**16b**); R=OCH<sub>3</sub> (**16c**).

ДМФА далее отгоняли на роторном испарителе, остаток многократно промывали ацетоном до удаления всех примесей (полученные продукты выделяются в виде гидрохлоридов, что обуславливает их плохую растворимость в ацетоне). Данный метод синтеза позволяет получить продукты **16** с достаточно хорошими выходами (60-70%).

Выбор в качестве исходного реагента 9-хлоракридина определяется его высокой реакционной способностью, связанной с подвижностью атома хлора в положении 9. Альтернативный способ синтеза, заключающийся в алкилировании 9-аминоакридина соответствующими галогенпроизводными оказался неэффективным, так как аминогруппа в 9-положении акридина обладает низкой нуклеофильностью. Так, реакция 9-аминоакридина с 1-(2-бромэтил)-2-метил-5-нитро-1*H*-имидазолом не протекает в аналогичных условиях (схема 3.2):

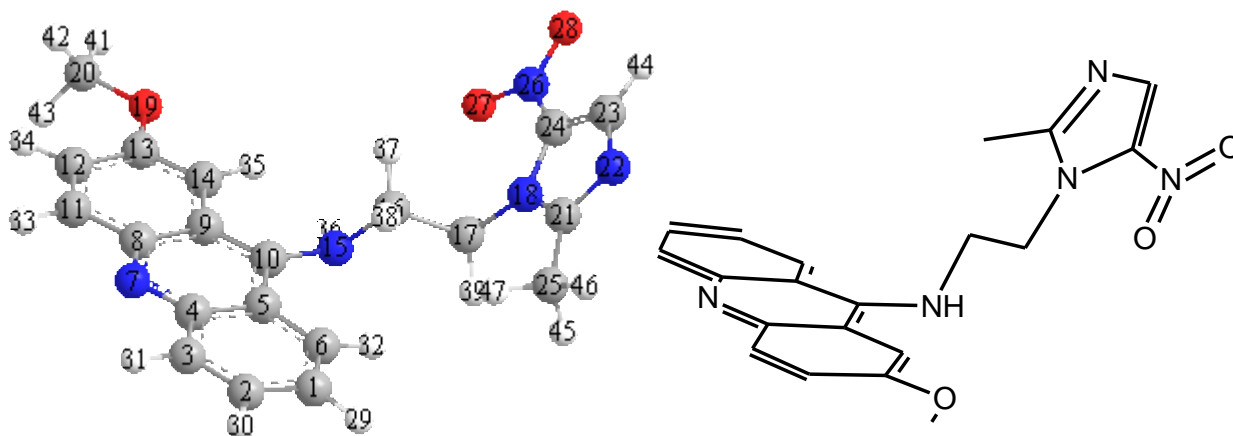
Схема 3.2



В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **16** присутствуют сигналы, соответствующие протонам акридинового (сигналы протонов СН-групп при δ 7.23 – 8.49 м.д.) и имидазольного фрагментов (синглеты протонов СН<sub>3</sub>- и СН-групп при δ 2.49 и 8.07 м.д. соответственно, а также кватер и триплет,

относящиеся к звену CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub> при  $\delta$  3.21 и 4.53 м.д.). В ИК-спектрах присутствуют полосы поглощения N–H связи (3437 см<sup>-1</sup>) и нитрогруппы (1535 см<sup>-1</sup>).

Нами была выполнена оптимизация геометрии молекулы продукта **16c** в газовой фазе (рисунок 3.1) в программе Gaussian 03 методом DFT (функционала плотности) в параметризации B3LYP в базисе STO 6-31G(d,p), вычислены соответствующие длины связей и валентные углы (приложение 12).



**Рис. 3.1.** Структура молекулы соединения **16c** в газовой фазе, полученная после оптимизации DFT B3LYP STO 6-31G(d,p)

Достаточно интересные результаты (таблица 3.1) были получены в ходе изучения антибактериальной активности соединений **16a** и **16c**.

**Таблица 3.1**

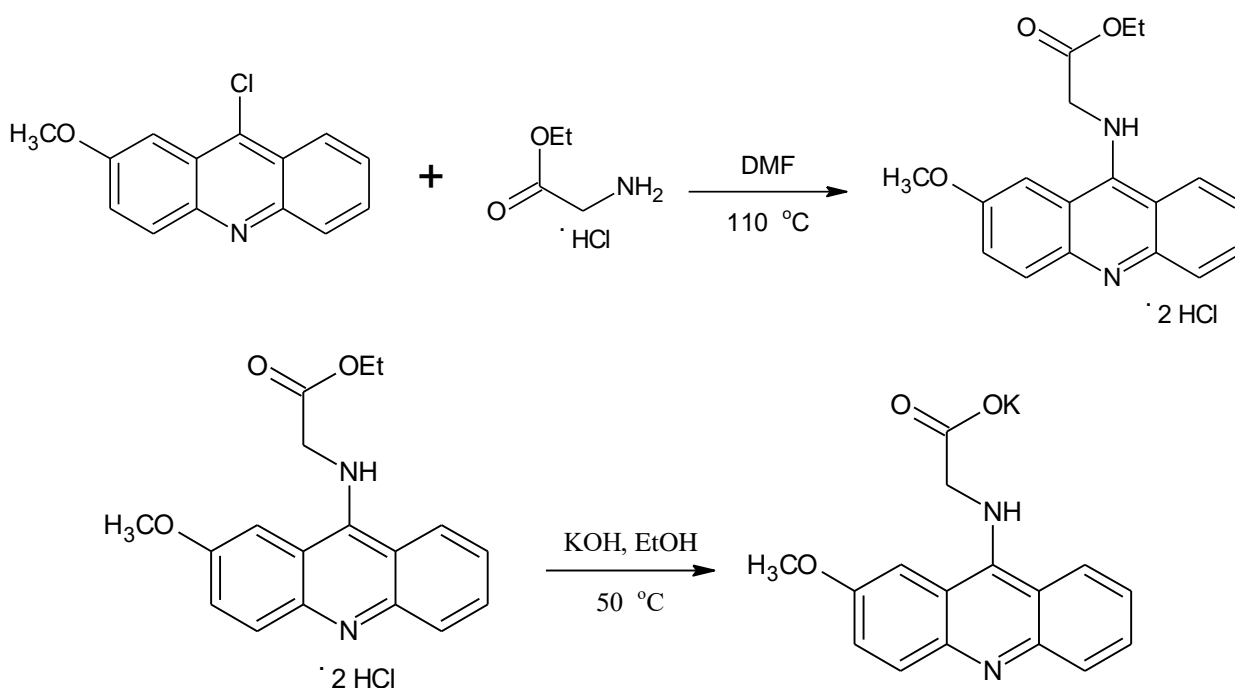
*Противомикробная активность соединений 16a и 16c*

Соединение	С, %	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Candida albicans</i>
		Зона задержки роста, мм					
<b>16a</b>	1	14.50±0.76	11.00±0.55	12.50±0.61	19.50±0.38	29.00±0.93	13.50±0.44
	2	16.00±0.81	11.50±0.48	13.50±0.74	23.50±0.52	34.00±0.87	16.50±0.79
<b>16c</b>	1	11.50±0.70	9.00±0.43	13.50±0.76	25.00±0.92	41.00±0.75	15.00±0.56
	2	14.00±0.51	9.50±0.60	17.50±0.49	26.00±0.77	42.00±0.81	15.50±0.63
Метронидазол	1	11.50±0.39	20.00±0.74	14.00±0.42	22.00±0.70	14.50±0.37	20.00±0.63
	2	12.00±0.35	21.00±0.61	22.00±0.73	25.00±0.68	15.00±0.40	25.00±0.75

Синтезированные продукты **16a** и **16c** показали высокую ингибирующую способность по отношению к бактериям *B. subtilis*, значительно превосходя по данным показателям эталоны риванол и метронидазол (в 3 раза), что согласуется с прогнозом PASS. По зонам задержки роста некоторых других микроорганизмов соединения **16a** и **16c** также превосходят либо сопоставимы с метронидазолом. Следует отметить, что активность производного 2-метоксиакридина несколько выше, чем у незамещенного аналога.

Нами также было получено соединение **17a**, содержащее фрагменты 2-метокси-9-акридинилглицина и 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанола. Первоначально нами была синтезирована калиевая соль 2-метокси-9-акридинилглицина (схема 3.3):

Схема 3.3

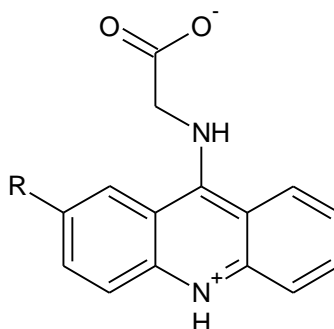


Синтез этилового эфира 2-метокси-9-акридинилглицина осуществляли в среде ДМФА при нагревании смеси до 110 °С. Продукт, полученный в виде дигидрохлорида, омылялся далее избытком спиртовой щелочи.

Выбор в качестве исходного реагента соли 9-акридинилглицина обусловлен тем, что 9-акридинилглицины достаточно инертные соединения, трудно растворимые практически во всех растворителях, включая ДМФА. Это явление можно объяснить тем, что данные вещества существуют в виде

внутренних солей (схема 3.4), тем самым по своей химической природе напоминая типичные аминокислоты.

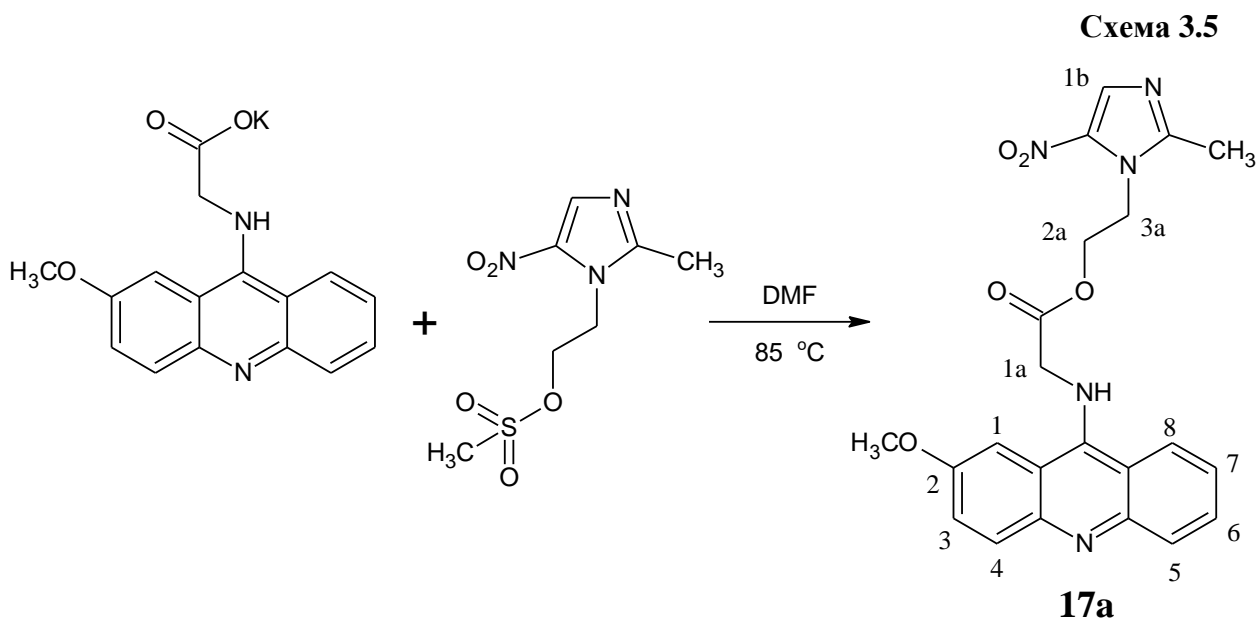
Схема 3.4



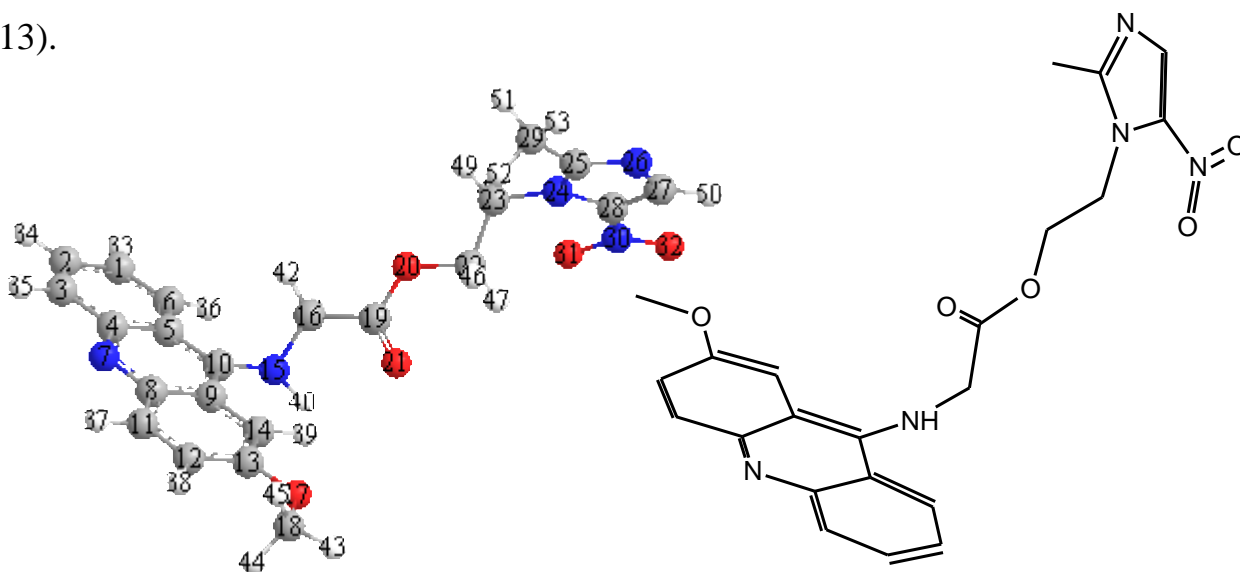
9-Акридинилглицины практически не подвергаются карбодиимидной активации, что исключило возможность их прямого взаимодействия с 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанолом.

Синтез целевого продукта приведен на схеме 3.5. Реакцию проводили в ДМФА, перемешивая смесь при 85 °С в течение 3-4 часов до исчезновения исходных реагентов по данным ВЭЖХ-МС. Далее отфильтровывали выпавшую соль  $\text{MsOK}$ , ДМФА упаривали на роторном испарителе. Полученную смолу подвергали очистке колоночной хроматографией (силикагель-60 Merck, элюент  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : ацетон – 1 : 1). Следует отметить, что подходящим элюентом для очистки представлялась система  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : метанол – 85 : 15, однако в данных условиях происходит переэтерификация соединения **17a** при его прохождении через слой силикагеля (на выходе из колонки регистрировали метиловый эфир 2-метокси-9-акридинилглицина,  $m/z = 296$  и 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанол,  $m/z = 171$  по данным ВЭЖХ-МС). Поэтому мы были вынуждены использовать менее полярную но более инертную систему  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : ацетон – 1 : 1.

В ИК-спектре соединения **17a** присутствуют полосы поглощения N–H связи ( $3395 \text{ см}^{-1}$ ), C=O ( $1732 \text{ см}^{-1}$ ) и  $\text{NO}_2$  ( $1527 \text{ см}^{-1}$ ) групп. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  протоны C(1a) $\text{H}_2$ , C(2a) $\text{H}_2$  и C(3a) $\text{H}_2$  групп наблюдаются в виде триплета при  $\delta$  4.42 м.д. и мультиплета в области  $\delta$  4.46–4.53 м.д. Протоны метильной ( $\delta$  2.33 м.д.) и СН-группы ( $\delta$  7.99 м.д.) имидазольного фрагмента слегка смещены в область сильного поля по сравнению с продуктами **16**.



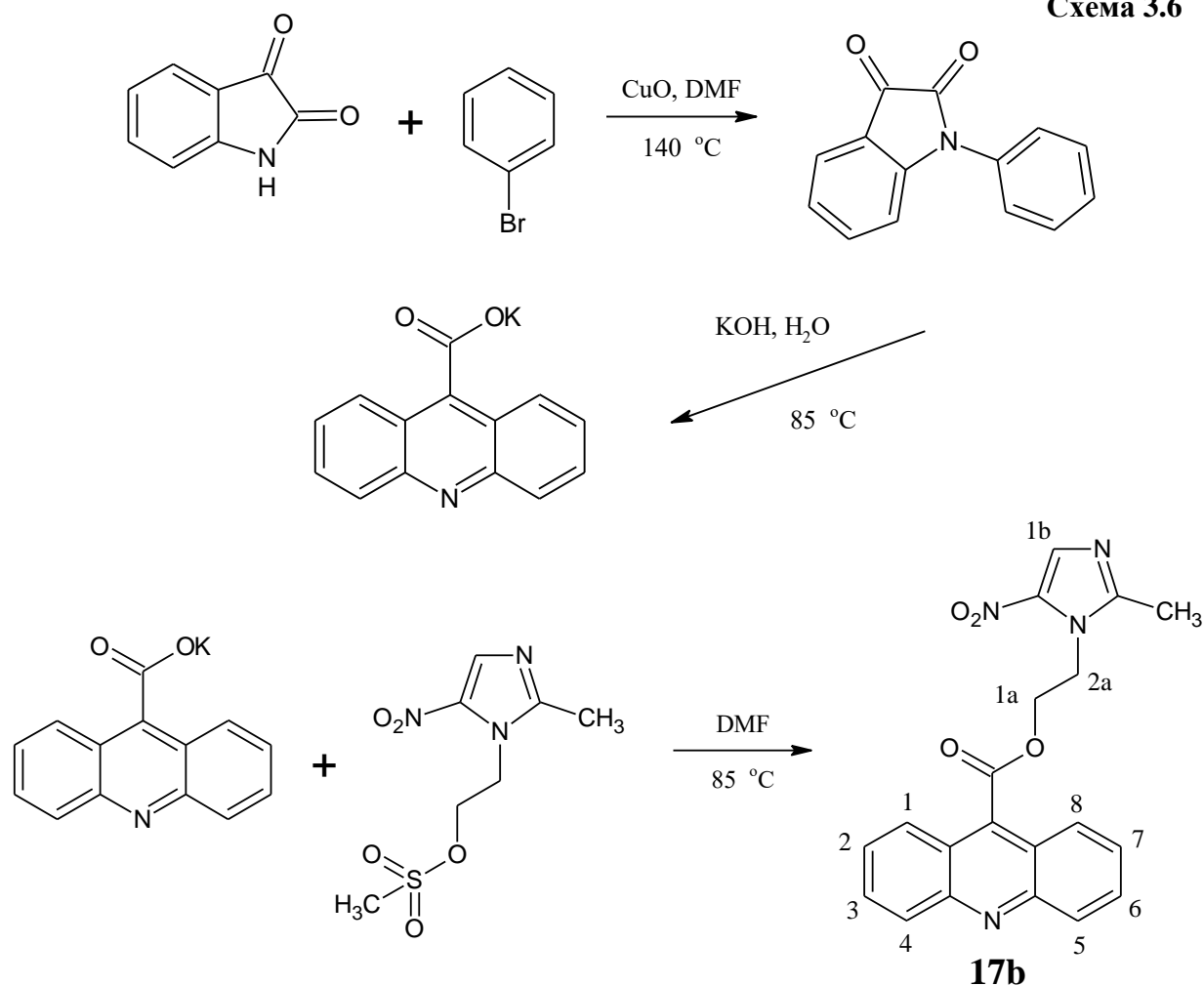
Нами была выполнена оптимизация геометрии молекулы продукта **17a** в газовой фазе (рисунок 3.2) в программе Gaussian 03 методом DFT (функционала плотности) в параметризации B3LYP в базисе STO 6-31G(d,p), вычислены соответствующие длины связей и валентные углы (приложение 13).



**Рис. 3.2.** Структура молекулы соединения **17a** в газовой фазе, полученная после оптимизации DFT B3LYP STO 6-31G(d,p)

Нами также был осуществлен синтез 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этилового эфира 9-карбоксии акридина по следующей схеме (3.6):

Схема 3.6



Исходный 9-карбоксиякридин получали двухстадийным методом, на первом этапе которого синтезировали *N*-фенилизатин алкилированием изатина бромбензолом в ДМФА в присутствии оксида меди (II) [139], а на втором этапе циклизовали полученный *N*-фенилизатин в водном растворе щелочи при нагревании смеси до 80-90 °С. 9-Карбоксиякридин выделяли в виде калиевой соли для последующей реакции с мезилатом 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанола. Технический продукт **17b** очищали методом колоночной хроматографией, элюент дихлорметан : метанол в объемных соотношениях 95 : 5.

В ИК-спектре соединения **17b** полосы поглощения C=O и NO<sub>2</sub> групп наблюдаются при 1721 и 1518 см<sup>-1</sup>. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H синглет протонов метильной группы наблюдается при δ 2.18 м.д., протоны звена CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> представлены в виде двух триплетов при δ 4.82 и 5.04 м.д.

Таблица 3.2

Антибактериальное действие продуктов **17a** и **17b**

Соединение	С, %	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Candida albicans</i>
		Зона задержки роста, мм					
<b>17a</b>	1	13.00±0.81	10.00±0.56	14.50±0.72	14.50±0.85	24.00±0.67	15.50±0.45
	2	15.50±0.63	12.00±0.40	15.50±0.66	15.50±0.59	30.00±0.96	18.50±0.74
<b>17b</b>	1	10.00±0.73	9.50±0.38	12.00±0.52	14.50±0.67	26.00±0.55	15.00±0.60
	2	10.50±0.50	9.50±0.64	12.00±0.49	15.50±0.44	26.50±0.81	15.50±0.85
Метронидазол	1	11.50±0.39	20.00±0.74	14.00±0.42	22.00±0.70	14.50±0.37	20.00±0.63
	2	12.00±0.35	21.00±0.61	22.00±0.73	25.00±0.68	15.00±0.40	25.00±0.75

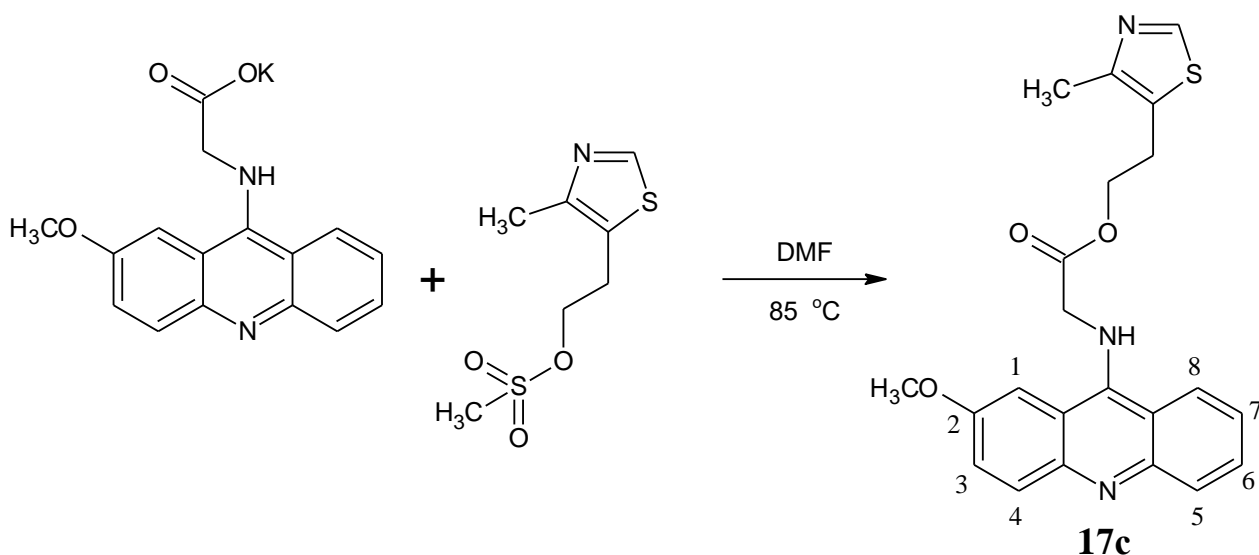
Следует отметить, что в целом продукт **17a** обладает достаточно высокой антибактериальной активностью, особенно в отношении *B.subtilis* и *C.albicans*. Однако эффективность данного вещества оказалась ниже, чем у соединения **16c**, не содержащего фрагмент глицина. Соединение **17b** показало невысокую активность (таблица 3.2).

В предыдущей главе нами было установлено, что 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловые эфиры акридонкарбоновых кислот обладают антибактериальным действием, сравнимым со стандартом риванолом. Поэтому нами была поставлена задача синтезировать продукт, содержащий фармакофорные фрагменты акридина и 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этанола. Для получения целевого вещества нами была использована схема синтеза, аналогичная методу получения вещества **17a** (схема 3.7).

В ИК-спектре продукта **17c** присутствуют полосы поглощения связи NH ( $3370\text{ см}^{-1}$ ) и C=O ( $1728\text{ см}^{-1}$ ). В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  протоны метильной и СН группы тиазольного фрагмента наблюдаются в виде синглетов при  $\delta$  2.24 и 8.78 м.д., протоны  $\text{CH}_2$  группы глицинового фрагмента и звена  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  представлены в виде дублета и двух триплетов при  $\delta$  4.52 и 3.00, 4.19 м.д. соответственно.

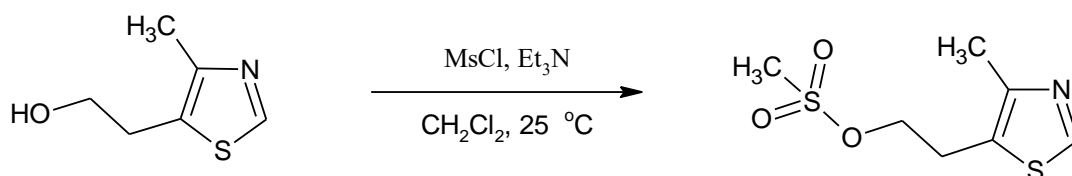


Схема 3.7



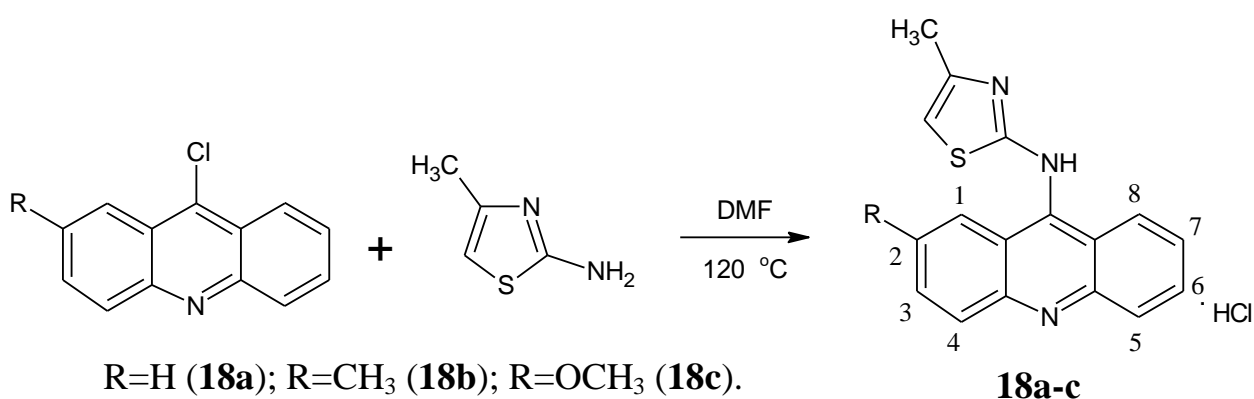
Предварительно нами был получен мезилат 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этанола, синтез приведен на схеме 3.8.

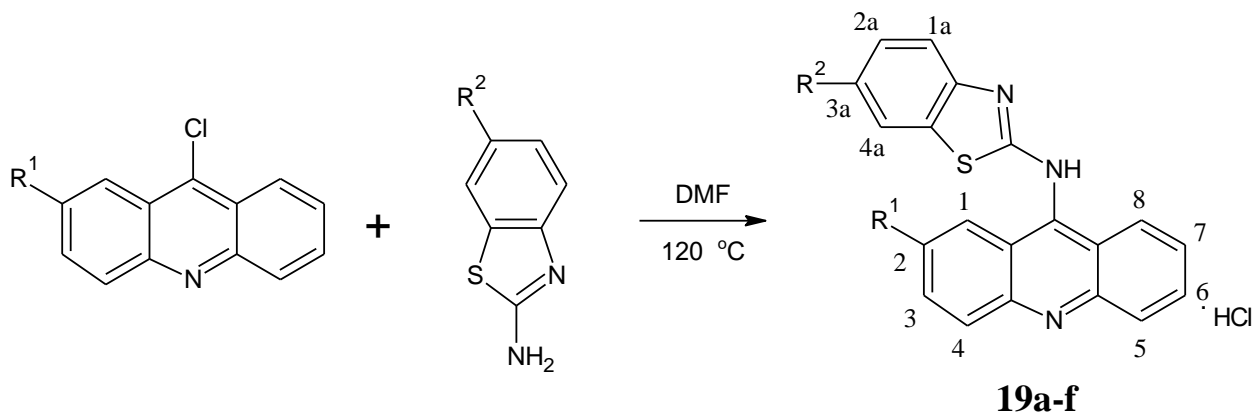
Схема 3.8



На следующем этапе работы мы расширили ряд  $N^9$ -замещенных акридин-9-аминов, синтезировав продукты, содержащие фрагменты 2-аминотиазола и 2-аминобензотиазола. Синтез целевых веществ приведен на схеме 3.9:

Схема 3.9

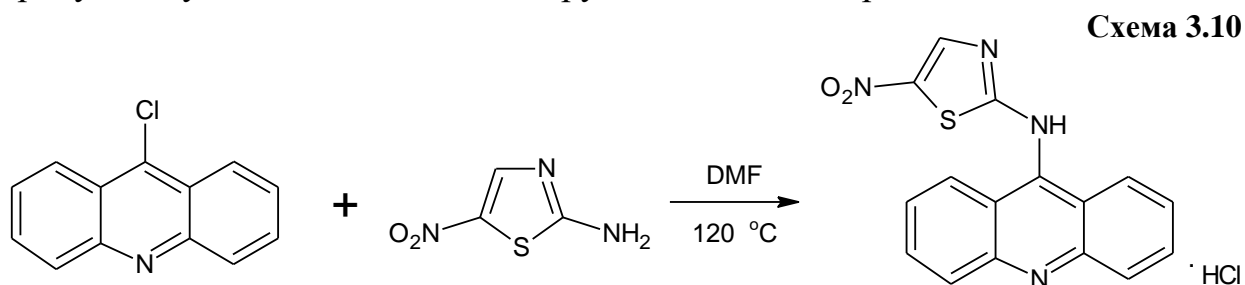




$R^1=H$ ,  $R^2=H$  (**19a**);  $R^1=CH_3$ ,  $R^2=H$  (**19b**);  $R^1=OCH_3$ ,  $R^2=H$  (**19c**);  $R^1=H$ ,  $R^2=NO_2$  (**19d**);  $R^1=CH_3$ ,  $R^2=NO_2$  (**19e**);  $R^1=OCH_3$ ,  $R^2=NO_2$  (**19f**).

Реакции проводили в ДМФА, смесь нагревали при 120 °С в течение 3 часов, после чего избыток растворителя отгоняли на ротаторном испарителе. Остаток разбавляли ацетоном, выпавший продукт отфильтровывали и многократно промывали на фильтре небольшими порциями ацетона до полного удаления всех примесей.

Наибольший интерес представлял синтез соединений, содержащих нитротиазольную и нитробензотиазольную группы. Синтез продуктов **19d-f** не вызвал затруднений ввиду того, что нитрогруппа, находящаяся в бензольном кольце, не оказывала значительного влияния на реакционную способность соответствующего амина. Однако реакция 9-хлоракридина с 2-амино-5-нитротиазолом (схема 3.10) сопровождалась образованием большого количества примесей, выход же целевого продукта по данным ВЭЖХ-МС составил около 5 %, выделить индивидуальный продукт не удалось из-за наличия трудноотделимых примесей.



В спектре ЯМР  $^1H$  продуктов **18** протоны метильной и СН группы тиазольного фрагмента наблюдаются в виде синглетов при  $\delta$  2.20–2.24 и

6.45–6.56 м.д. В спектрах продуктов **19a-c** сигналы протонов бензотиазольного фрагмента наблюдаются при  $\delta$  7.19–7.23, 7.35–7.43 и 7.65–7.71 м.д. В спектрах нитропроизводных **19d-f** сигналы аналогичных протонов смещены в область слабого поля (дублет, дублет дублетов и синглет при  $\delta$  7.49–7.53, 8.27 и 8.69–8.73 м.д. соответственно). В ИК-спектрах соединений **19d-f** наблюдается полоса поглощения нитрогруппы при 1520–1532  $\text{cm}^{-1}$ .

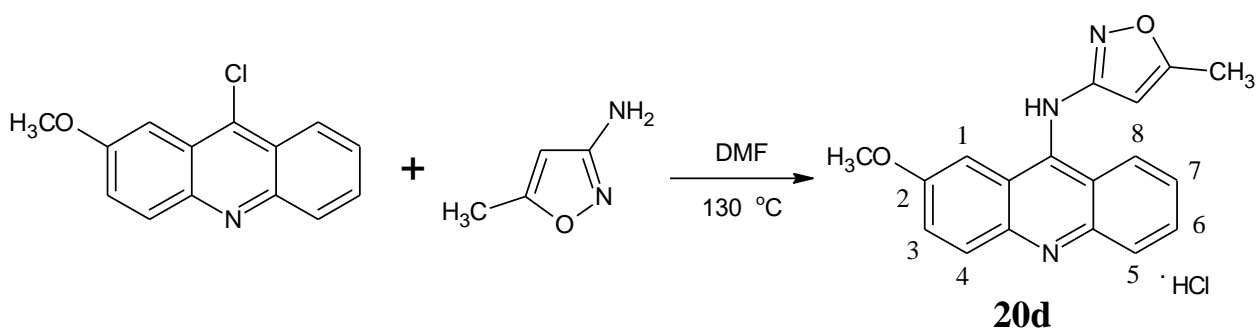
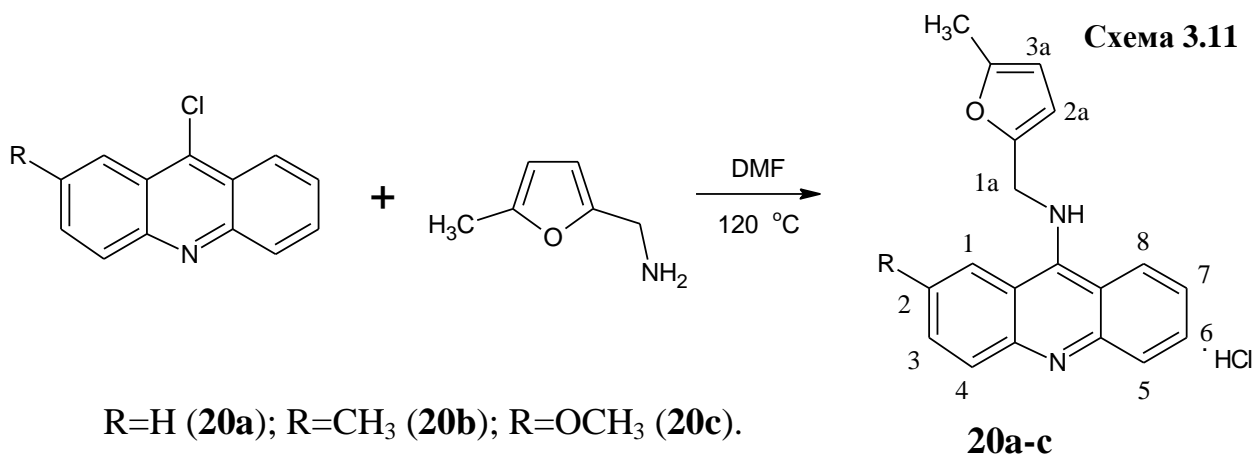
В ходе исследования антибактериальной активности продуктов **19a** и **19d** было установлено, что соединение **19d**, содержащее фрагмент 2-амино-6-нитробензотиазола, по эффективности сопоставимо либо превосходит стандартный препарат риванол в отношении всех тест-штаммов микроорганизмов (по отношению к *C. albicans* активность выше на 33 %, *B. subtilis* – на 17 %), в то время как противомикробное действие вещества **19a** значительно ниже (таблица 3.3).

Таблица 3.3

*Противомикробная активность соединений 17c, 19a и 19d*

Соединение	С, %	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Candida albicans</i>
		Зона задержки роста, мм					
<b>17c</b>	1	15.00±0.82	13.00±0.44	14.50±0.41	14.00±0.60	12.00±0.84	12.50±0.51
	2	17.50±0.50	14.50±0.78	17.50±0.74	15.00±0.65	18.50±0.56	16.00±0.85
<b>19a</b>	1	11.00±0.45	8.00±0.84	8.00±0.69	8.00±0.91	8.00±0.47	14.00±0.82
	2	15.50±0.38	11.50±0.70	8.50±0.52	13.00±0.76	9.00±0.40	14.50±0.57
<b>19d</b>	1	12.50±0.61	11.00±0.85	10.50±0.37	18.50±0.84	13.50±0.69	19.00±0.73
	2	14.50±0.78	16.00±0.66	14.00±0.64	20.00±0.93	17.50±0.46	20.00±0.88
<b>Риванол</b>	1	12.75±0.47	12.00±1.14	12.50±0.83	17.00±1.02	14.05±0.94	13.50±0.56
	2	14.50±0.57	15.00±0.93	15.00±0.66	20.00±0.97	15.00±1.14	15.00±0.96

В ходе дальнейшей работы нами был осуществлен синтез  $N^9$ -замещенных акридин-9-аминов, содержащих ряд других пятичленных гетероциклических фрагментов, например фурановый и изоксазольный (схема 3.11):



**Таблица 3.4**

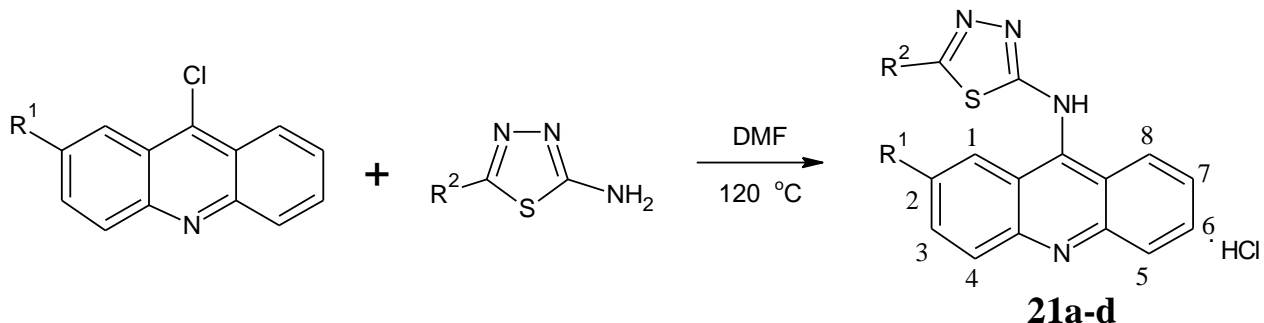
*Антибактериальное действие соединения 20a*

Соединение	С, %	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Candida albicans</i>
		Зона задержки роста, мм					
<b>20a</b>	1	14.00±0.85	10.50±0.51	26.00±0.92	18.00±0.77	24.00±0.58	17.50±0.61
	2	15.50±0.40	12.50±0.76	29.00±0.75	21.00±0.64	27.50±0.72	20.00±0.80
<b>Риванол</b>	1	12.75±0.47	12.00±1.14	12.50±0.83	17.00±1.02	14.05±0.94	13.50±0.56
	2	14.50±0.57	15.00±0.93	15.00±0.66	20.00±0.97	15.00±1.14	15.00±0.96

*N*-[(5-Метилфуран-2-ил)метил]акридин-9-амина гидрохлорид (**20a**) практически по всем показателям (таблица 3.4) превзошел стандартный препарат риванол (по отношению к *Pr.vulgaris* эффективность выше на 93 %, *B.subtilis* – на 83 %, *C. albicans* – на 32 %). В спектре ЯМР <sup>1</sup>H данного вещества присутствуют сигналы фуранового (синглет протонов СН<sub>3</sub>-группы при δ 2.25 м.д. и два дублета протонов кольца при δ 6.09 и 6.45 м.д.) и акридинового фрагментов (сигналы ароматических протонов при δ 7.54-8.65 м.д., триплет протона NH-группы при δ 10.36 м.д.).

Ввиду того, что фрагмент 2-аминотиадиазола входит в состав ряда веществ, обладающих противомикробной активностью [140,141], представлял интерес синтез соединений **21** (схема 3.12):

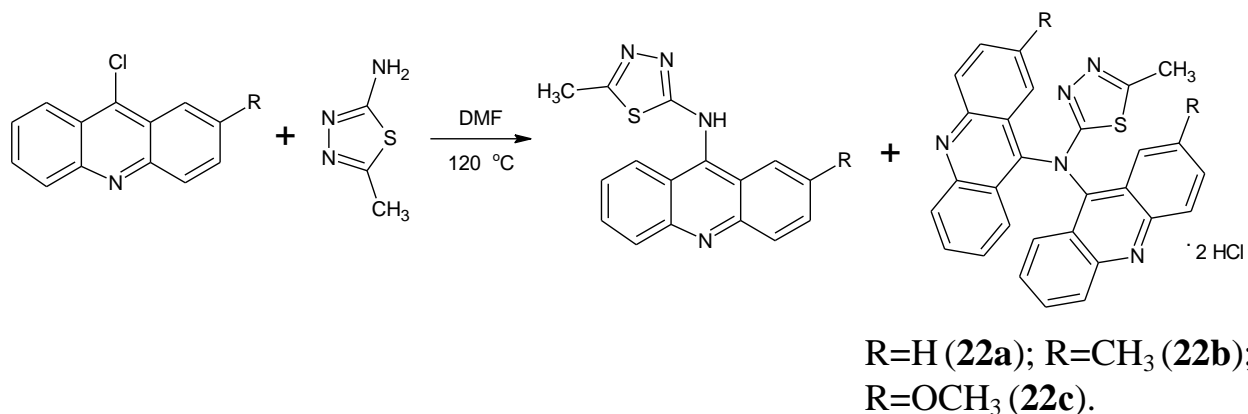
Схема 3.12



$R^1=H$ ,  $R^2=CH_3$  (**21a**);  $R^1=CH_3$ ,  $R^2=CH_3$  (**21b**);  $R^1=OCH_3$ ,  $R^2=CH_3$  (**21c**);  
 $R^1=H$ ,  $R^2=C_2H_5$  (**21d**).

ВЭЖХ-МС анализ реакционных смесей показал, что целевые продукты **21a** ( $m/z$  292), **21b** ( $m/z$  306) и **21c** ( $m/z$  322) в ходе соответствующих реакций получались с выходами около 30 %, основными же продуктами синтеза оказались соединения **22a** ( $m/z$  469), **22b** ( $m/z$  497) и **22c** ( $m/z$  529).

Схема 3.13



Установлено, что в ходе синтеза вторичный амин **21** вступает в нестандартную для 9-аминоакридинов реакцию нуклеофильного замещения с молекулой 9-хлоракридина, в результате чего образуется третичный амин **22** (схема 3.13). Так, в спектре ЯМР  $^1H$  продукта **22c** были идентифицированы синглеты протонов  $CH_3$ -группы фрагмента тиadiaзола и двух  $OCH_3$ -групп акридиновых колец при  $\delta$  2.64, 3.66 и 4.07 м.д. соответственно, а также

найжены сигналы 14 протонов СН-групп при  $\delta$  7.0 – 8.3 м.д. В то же время в спектре **22с** отсутствует уширенный синглет при  $\delta$  8.5-9.0 м.д., соответствующий протону аминогруппы и наблюдающийся в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  вещества **21с**.

Нам удалось выделить в индивидуальном состоянии третичные амины **22а** и **22с**. Нами обнаружено, что соотношение вторичных и третичных аминов в реакционной смеси зависит от характера заместителя в акридиновом фрагменте. Чем выше электронодонорные свойства заместителя в положении 2 акридинового кольца, тем выше выход третичного амина (таблица 3.5):

Таблица 3.5

*Соотношение продуктов реакции различных 9-хлоракридинов с 2-амино-5-метилтиадиазолом по данным ВЭЖХ-МС*

R	H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
Соотношение вторичный амин / третичный амин	<b>1.00 / 1.14</b>	<b>1.00 / 3.36</b>	<b>1.00 / 5.31</b>

Следует отметить, что в литературе практически отсутствуют сведения о получении третичных аминов, содержащих два акридиновых фрагмента, аналогичных полученным нами соединениям **22а-с**. Так, нами был найден лишь один пример синтеза соединения похожей структуры, содержащего фрагмент *n*-аминопиридина [66].

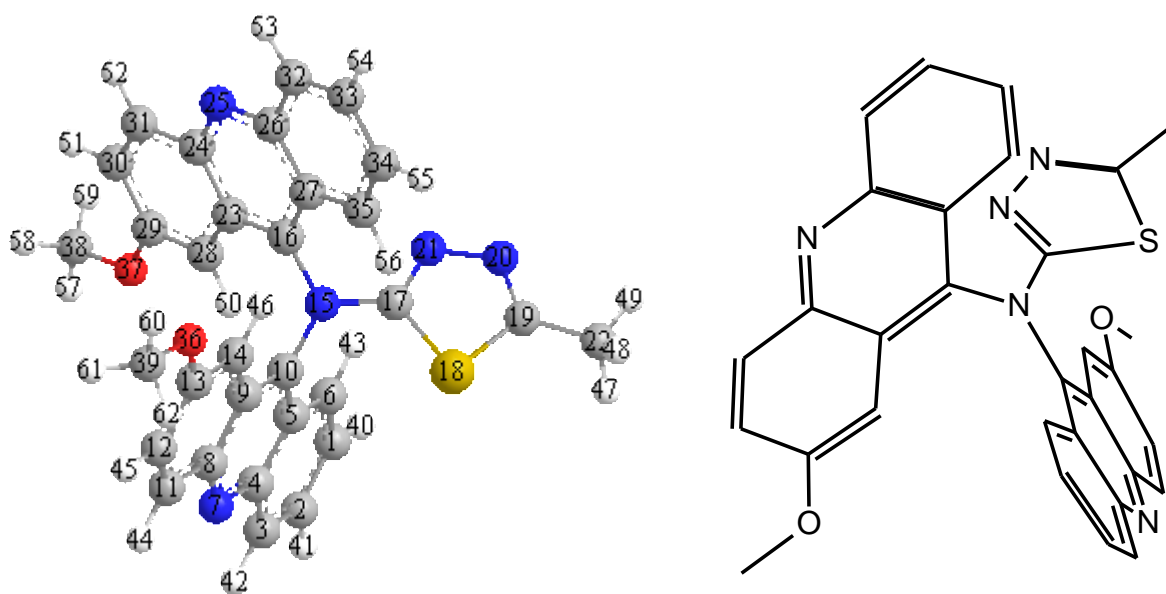
Таблица 3.6

*Антибактериальное действие соединения 22с*

Соединение	С, %	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Candida albicans</i>
		Зона задержки роста, мм					
<b>22с</b>	1	9.00±0.42	9.00±0.64	9.00±0.72	10.00±0.56	16.00±0.61	12.50±0.53
	2	10.00±0.85	9.50±0.50	9.00±0.39	10.50±0.78	17.50±0.45	11.00±0.81
<b>Риванол</b>	1	12.75±0.47	12.00±1.14	12.50±0.83	17.00±1.02	14.05±0.94	13.50±0.56
	2	14.50±0.57	15.00±0.93	15.00±0.66	20.00±0.97	15.00±1.14	15.00±0.96

В ряду синтезированных  $N^9$ -замещенных акридин-9-аминов продукты **22** обладают достаточно умеренным противомикробным действием (таблица 3.6).

Нами была выполнена оптимизация геометрии молекулы продукта **22с** в газовой фазе (рисунок 3.3) в программе Gaussian 03 методом DFT (функционала плотности) в параметризации B3LYP в базисе STO 6-31G(d,p), вычислены соответствующие длины связей и валентные углы (таблицы 3.7 и 3.8). Установлено, что в газовой фазе молекула **22с** имеет неплоскую структуру. Можно предположить, что такая структура данного соединения будет сохраняться и в растворах, что, вероятно, и обуславливает его невысокую антибактериальную активность.



**Рис. 3.3.** Структура молекулы соединения **22с** в газовой фазе, полученная после оптимизации DFT B3LYP STO 6-31G(d,p)

Длины связей в молекуле соединения 22с, вычисленные в ходе оптимизации

DFT B3LYP STO 6-31G(d,p)

Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å
H(62)-C(39)	1.0973	C(30)-C(29)	1.4276
H(61)-C(39)	1.0971	C(29)-C(28)	1.3776
H(60)-C(39)	1.0907	C(28)-C(23)	1.4213
H(59)-C(38)	1.0973	C(27)-C(26)	1.4446
H(58)-C(38)	1.0973	C(27)-C(16)	1.4135
H(57)-C(38)	1.0908	C(26)-N(25)	1.3408
H(56)-C(35)	1.0825	N(25)-C(24)	1.3390
H(55)-C(34)	1.0859	C(24)-C(23)	1.4490
H(54)-C(33)	1.0858	C(23)-C(16)	1.4140
H(53)-C(32)	1.0848	C(22)-C(19)	1.4950
H(52)-C(31)	1.0846	N(21)-C(17)	1.3041
H(51)-C(30)	1.0834	N(21)-N(20)	1.3694
H(50)-C(28)	1.0792	N(20)-C(19)	1.2994
H(49)-C(22)	1.0916	C(19)-S(18)	1.7656
H(48)-C(22)	1.0949	S(18)-C(17)	1.7712
H(47)-C(22)	1.0951	C(17)-N(15)	1.3901
H(46)-C(14)	1.0797	C(16)-N(15)	1.4426
H(45)-C(12)	1.0833	N(15)-C(10)	1.4359
H(44)-C(11)	1.0846	C(14)-C(13)	1.3784
H(43)-C(6)	1.0833	C(14)-C(9)	1.4206
H(42)-C(3)	1.0848	C(13)-C(12)	1.4278
H(41)-C(2)	1.0858	C(12)-C(11)	1.3677
H(40)-C(1)	1.0858	C(11)-C(8)	1.4279
C(39)-O(36)	1.4201	C(10)-C(9)	1.4166
C(38)-O(37)	1.4195	C(10)-C(5)	1.4155
O(37)-C(29)	1.3645	C(9)-C(8)	1.4483
O(36)-C(13)	1.3632	C(8)-N(7)	1.3398
C(35)-C(34)	1.3705	N(7)-C(4)	1.3406
C(35)-C(27)	1.4303	C(6)-C(5)	1.4321
C(34)-C(33)	1.4233	C(6)-C(1)	1.3708
C(33)-C(32)	1.3676	C(5)-C(4)	1.4455
C(32)-C(26)	1.4303	C(4)-C(3)	1.4305
C(31)-C(30)	1.3675	C(3)-C(2)	1.3677
C(31)-C(24)	1.4280	C(2)-C(1)	1.4237



Таблица 3.8

Валентные углы в молекуле соединения **22c**, вычисленные в ходе оптимизации

DFT B3LYP STO 6-31G(d,p)

Связь	Угол, °	Связь	Угол, °
H(62)-C(39)-H(61)	109.2340	C(32)-C(26)-N(25)	117.4168
H(62)-C(39)-H(60)	109.0316	C(27)-C(26)-N(25)	123.3391
H(62)-C(39)-O(36)	111.8705	C(26)-N(25)-C(24)	118.1646
H(61)-C(39)-H(60)	109.0073	C(31)-C(24)-N(25)	117.2812
H(61)-C(39)-O(36)	111.8344	C(31)-C(24)-C(23)	118.5738
H(60)-C(39)-O(36)	105.7473	N(25)-C(24)-C(23)	124.1330
H(59)-C(38)-H(58)	109.1900	C(28)-C(23)-C(24)	118.2394
H(59)-C(38)-H(57)	109.0157	C(28)-C(23)-C(16)	124.7829
H(59)-C(38)-O(37)	111.8865	C(24)-C(23)-C(16)	116.9660
H(58)-C(38)-H(57)	108.9591	H(49)-C(22)-H(48)	108.8599
H(58)-C(38)-O(37)	111.9003	H(49)-C(22)-H(47)	108.8849
H(57)-C(38)-O(37)	105.7720	H(49)-C(22)-C(19)	108.1537
C(38)-O(37)-C(29)	119.1225	H(48)-C(22)-H(47)	107.7713
C(39)-O(36)-C(13)	119.1784	H(48)-C(22)-C(19)	111.6651
H(56)-C(35)-C(34)	119.3387	H(47)-C(22)-C(19)	111.4462
H(56)-C(35)-C(27)	119.5351	N(20)-N(21)-C(17)	112.9337
C(34)-C(35)-C(27)	121.1208	N(21)-N(20)-C(19)	114.0792
H(55)-C(34)-C(35)	119.5473	C(22)-C(19)-N(20)	123.6583
H(55)-C(34)-C(33)	119.4957	C(22)-C(19)-S(18)	122.8756
C(35)-C(34)-C(33)	120.9568	N(20)-C(19)-S(18)	113.4539
H(54)-C(33)-C(34)	119.6585	C(19)-S(18)-C(17)	85.8140
H(54)-C(33)-C(32)	120.4571	N(21)-C(17)-S(18)	113.7098
C(34)-C(33)-C(32)	119.8809	N(21)-C(17)-N(15)	123.7102
H(53)-C(32)-C(33)	122.2449	S(18)-C(17)-N(15)	122.4803
H(53)-C(32)-C(26)	116.7473	C(27)-C(16)-C(23)	119.4597
C(33)-C(32)-C(26)	121.0063	C(27)-C(16)-N(15)	119.5901
H(52)-C(31)-C(30)	121.4786	C(23)-C(16)-N(15)	120.9484
H(52)-C(31)-C(24)	116.8114	C(17)-N(15)-C(16)	117.8753
C(30)-C(31)-C(24)	121.7087	C(17)-N(15)-C(10)	119.0160
H(51)-C(30)-C(31)	119.8206	C(16)-N(15)-C(10)	123.0537
H(51)-C(30)-C(29)	120.5958	H(46)-C(14)-C(13)	117.6900
C(31)-C(30)-C(29)	119.5804	H(46)-C(14)-C(9)	121.1923
O(37)-C(29)-C(30)	123.1937	C(13)-C(14)-C(9)	121.1172
O(37)-C(29)-C(28)	116.1676	O(36)-C(13)-C(14)	116.1866
C(30)-C(29)-C(28)	120.6383	O(36)-C(13)-C(12)	123.1885
H(50)-C(28)-C(29)	117.5417	C(14)-C(13)-C(12)	120.6242
H(50)-C(28)-C(23)	121.2252	H(45)-C(12)-C(13)	120.5459
C(29)-C(28)-C(23)	121.2282	H(45)-C(12)-C(11)	119.8140
C(35)-C(27)-C(26)	117.7578	C(13)-C(12)-C(11)	119.6375
C(35)-C(27)-C(16)	124.3338	H(44)-C(11)-C(12)	121.4734
C(26)-C(27)-C(16)	117.8922	H(44)-C(11)-C(8)	116.8692
C(32)-C(26)-C(27)	119.2359	C(12)-C(11)-C(8)	121.6566
N(15)-C(10)-C(9)	120.7175	C(10)-C(5)-C(4)	117.8812
N(15)-C(10)-C(5)	119.9085	C(6)-C(5)-C(4)	117.8717

Связь	Угол, °	Связь	Угол, °
C(9)-C(10)-C(5)	119.3655	N(7)-C(4)-C(5)	123.3231
C(14)-C(9)-C(10)	124.5836	N(7)-C(4)-C(3)	117.4742
C(14)-C(9)-C(8)	118.3870	C(5)-C(4)-C(3)	119.1934
C(10)-C(9)-C(8)	117.0154	H(42)-C(3)-C(4)	116.7789
C(11)-C(8)-C(9)	118.5468	H(42)-C(3)-C(2)	122.2495
C(11)-C(8)-N(7)	117.3383	C(4)-C(3)-C(2)	120.9685
C(9)-C(8)-N(7)	124.1016	H(41)-C(2)-C(3)	120.4201
C(8)-N(7)-C(4)	118.2584	H(41)-C(2)-C(1)	119.6258
H(43)-C(6)-C(5)	119.6285	C(3)-C(2)-C(1)	119.9488
H(43)-C(6)-C(1)	119.4360	H(40)-C(1)-C(6)	119.4693
C(5)-C(6)-C(1)	120.9294	H(40)-C(1)-C(2)	119.4955
C(10)-C(5)-C(6)	124.2292	C(6)-C(1)-C(2)	121.0341

## ГЛАВА 4 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Тонкослойную хроматографию осуществляли на пластинах «Sorbfil» ПТСХ П-В-УФ, подвижная фаза – толуол : ацетон : этиловый спирт в объемных соотношениях 10:3:2 (все значения  $R_f$  определены в этой системе). Масс-спектры регистрировали системой UPLC H-Class ACQUITY с УФ- и масс-детекторами Waters ACQUITY SQD. ИК-спектры получали на спектрометре Мониторинг ФСМ 1201 (таблетки в KBr). УФ-спектры получали на спектрометре UV-1800 Shimadzu. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на спектрометре Bruker AV-600, используя в качестве растворителя ДМСО- $d_6$ . Элементный анализ соединений определяли на CHN-анализаторе Perkin Elmer 2400.

Амины и спирты, содержащие пятичленный гетероциклический фрагмент, использовались в виде готовых реагентов (Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, Acros Organics, ABCR). Растворители предварительно осушали и перегоняли.

**Перезэтерификация бутиловых эфиров акридонкарбоновых кислот.** Смесь 2.2 ммоль соответствующего бутилового эфира акридонкарбоновой кислоты, 33.0 ммоль МГЭТ и 50 мкл 20%-го раствора  $\text{NaOCH}_3$  в  $\text{CH}_3\text{OH}$  выдерживали при заданной температуре (110, 120 или 130 °C), отбирая из реакционной смеси через определенные промежутки времени пробы массой 0.050 – 0.100 г. Количественные исследования осуществляли методом ТСХ с денситометрией. Хроматограммы обрабатывали на видеоденситометре «ДенСкан» (ЛЕНХРОМ,  $\lambda = 254$  нм, программа Sorbfil v. 1.8.3.238). Расчеты, построение кривых и статистическую обработку результатов выполняли с помощью программ MS Office Excel 2010 и SigmaPlot v. 11.

Реакционную смесь выливали в 60 мл воды, выпавший осадок фильтровали, обрабатывали раствором  $\text{HCl}$ , солянокислый раствор осаждали содой. Выпавший продукт фильтровали, промывали водой (3x10 мл), сушили, перекристаллизовывали из бутанола [114].

**2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этил-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (1a).**

Бледно-желтый порошок, выход 83 %. Т.пл. 145-146 °С.  $R_f = 0.67$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3067 – 2955 (C–H); 1743 (C=O); 1635 (C=O<sub>акрид</sub>); 1607, 1597, 1493 1465 (C=C<sub>аром</sub>); 1412 (тиазол. кольцо). УФ-спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 394 (0.933), 378 (0.777), 259 (2.354), 219 (0.921) [117, 118]. Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 379  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (96), 254  $[\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_3 + \text{H}]^+$  (67), 236  $[\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_3 - \text{OH}]^+$  (5), 210  $[\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO} + \text{H}]^+$  (16). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.48 (т, 2 H, C(3a)H<sub>2</sub>, J = 6.5); 2.73 (с, 3 H, CH<sub>3</sub> тиазол.фрагмента); 3.72 (т, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J = 6.5); 4.75 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 6.72 (т, 2 H, C(2)H, C(7)H, J = 7.1); 6.90 (д, 2 H, C(4)H, C(5)H, J = 8.2); 7.14 (т, 2 H, C(3)H, C(6)H, J = 7.0); 7.72 (д, 2 H, C(1)H, C(8)H, J = 7.1); 8.18 (с, 1 H, C(1b)H). Найдено (%): C, 66.48; H, 4.66; N, 7.59.  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено (%): C, 66.65; H, 4.79; N, 7.40. [114]

**2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этил-(2-метил-9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (1b).**

Бледно-желтый порошок, выход 86 %. Т.пл. 138-139 °С.  $R_f = 0.72$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3045 – 2923 (C–H); 1742 (C=O); 1640 (C=O<sub>акрид</sub>); 1617, 1596, 1487, 1455 (C=C<sub>аром</sub>); 1414 (тиазол. кольцо). УФ-спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 401 (0.462), 385 (0.390), 254 (2.069), 218 (0.630) [117, 118]. Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 393  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100), 268  $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3 + \text{H}]^+$  (21). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.25 (с, 3 H, CH<sub>3</sub> акридон.фрагмента); 2.40 (с, 3 H, CH<sub>3</sub> тиазол.фрагмента); 3.10 (т, 2 H, C(3a)H<sub>2</sub>, J = 6.5); 4.32 (т, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J = 6.5); 5.34 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 7.30 (т, 1 H, C(7)H, J = 7.4); 7.41 (д, 1 H, C(3)H, J = 8.1); 7.49 (д, 1 H, C(4)H, J = 8.1); 7.56 (д, 1 H, C(5)H, J = 7.8); 7.73 (т, 1 H, C(6)H, J = 7.5); 8.11 (с, 1 H, C(8)H); 8.32 (д, 1 H, C(8)H, J = 7.0); 8.82 (с, 1 H, C(1b)H). Найдено (%): C, 67.48; H, 5.30; N, 7.01.  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено (%): C, 67.33; H, 5.14; N, 7.14 [114].

**2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этил-(4-метил-9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (1c).**

Бледно-желтый порошок, выход 88 %. Т.пл. 142-143 °С.  $R_f = 0.70$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3072 – 2939 (C–H); 1748 (C=O); 1637 (C=O<sub>акрид</sub>); 1608, 1594, 1488, 1467 (C=C<sub>аром</sub>); 1414 (тиазол. кольцо). УФ-спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 387 (0.495), 255 (2.312), 218 (0.732) [117, 118]. Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 393  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100), 268  $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3 + \text{H}]^+$  (53), 222  $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO} - \text{H}]^+$  (5). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.45 (с, 3 H, CH<sub>3</sub> тиазол.фрагмента); 2.57 (с, 3 H, CH<sub>3</sub> акридон. фрагмента); 3.01 (т, 2 H, C(3a)H<sub>2</sub>, J = 6.5); 4.24 (т, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J = 6.5); 5.13 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 7.18 (т, 1 H, C(7)H, J = 7.4); 7.26 (т, 1 H, C(2)H, J = 7.5); 7.55 (д, 1 H, C(4)H, J = 7.0); 7.69 (т, 1 H, C(3)H, J = 8.0); 7.93 (д, 1 H, C(6)H, J = 8.2); 8.09 (д, 1 H, C(8)H, J = 7.8); 8.24 (д, 1 H, C(1)H, J = 7.9); 8.67 (с, 1 H, C(1b)H). Найдено (%): C, 67.19; H, 5.28; N, 7.33.  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено (%): C, 67.33; H, 5.14; N, 7.14 [114].

**2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этил-(2-метокси-9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (1d).**

Желтый порошок, выход 91 %. Т.пл. 122-123 °С.  $R_f = 0.58$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3076 – 2927 (C–H); 1732 (C=O); 1636 (C=O<sub>акрид</sub>); 1598, 1507, 1494, 1471 (C=C<sub>аром</sub>); 1415 (тиазол. кольцо). УФ-спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 414 (0.302), 396 (0.261), 271 (1.212), 251 (1.533). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 409  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100), 284  $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_4 + \text{H}]^+$  (39) [117, 118]. ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.58 (с, 3 H, CH<sub>3</sub> тиазол.фрагмента); 2.89 (т, 2 H, C(3a)H<sub>2</sub>, J = 6.5); 3.88 (с, 3 H, OCH<sub>3</sub> акридон. фрагмента); 4.27 (т, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J = 6.5); 4.96 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 7.26 (т, 1 H, C(2)H, J = 8.0); 7.38 (д.д., 1 H, C(6)H, J = 8.6, J = 2.6); 7.52 – 7.55 (м, 2 H, C(4)H, C(5)H); 7.65 (д, 1 H, C(8)H J = 2.7); 7.72 (т, 1 H, C(3)H, J = 7.9); 8.25 (д, 1 H, C(1)H, J = 8.0); 8.59 (с, 1 H, C(1b)H). Найдено (%): C, 64.48; H, 4.77; N, 6.98.  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено (%): C, 64.69; H, 4.94; N, 6.86 [114].

**2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этил-(3-метокси-9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (1e)**

Белый порошок, выход 79 %. Т.пл. 156-157 °С.  $R_f = 0.56$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3074 – 2918 (C–H); 1749 (C=O); 1633 (C=O<sub>акрид</sub>); 1597, 1487, 1472 (C=C<sub>аром</sub>); 1415 (тиазол. кольцо). УФ-спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{max}} / \text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 380 (0.650), 267 (2.464), 253 (2.669). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 409  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100), 298  $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_4 + \text{H}]$  (30), 284  $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_4 + \text{H}]^+$  (35) [117, 118]. ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.42 (с, 3 H, CH<sub>3</sub> тиазол.фрагмента); 2.94 (т, 2 H, C(3a)H<sub>2</sub>, J = 6.5); 3.92 (с, 3 H, OCH<sub>3</sub> акридон. фрагмента); 4.13 (т, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J = 6.5); 5.01 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 6.84 (д.д., 1 H, C(7)H, J = 8.7, J = 2.4); 6.92 (д, 1 H, C(5)H, J = 2.5); 7.25 (т, 1 H, C(2)H, J = 8.0); 7.51 (д, 1 H, C(4)H, J = 8.3); 7.68 (т, 1 H, C(3)H, J = 8.0); 8.13 (д, 1 H, C(8)H, J = 8.8); 8.22 (д, 1 H, C(1)H, J = 8.0); 8.74 (с, 1 H, C(1b)H). Найдено (%): C, 64.86; H, 5.12; N, 6.73. C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено (%): C, 64.69; H, 4.94; N, 6.86 [114].

**2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этил-(2-фтор-9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (1f)**

Бледно-желтый порошок, выход 77 %. Т.пл. 143-144 °С.  $R_f=0.60$ . ИК-спектр (KBr)  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3067 – 2924 (C–H); 1746 (C=O); 1638 (C=O<sub>акрид</sub>); 1601, 1491, 1467 (C=C<sub>аром</sub>); 1414 (тиазол. кольцо). УФ-спектр (MeOH),  $\lambda_{\text{max}} / \text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 405 (0.314), 386 (0.279), 247 (1.478). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 397  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100), 272  $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FNO}_3+\text{H}]^+$  (10) [117, 118]. ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.36 (с, 3 H, CH<sub>3</sub> тиазол.фрагмента); 3.07 (т, 2 H, C(3a)H<sub>2</sub>, J = 6.5); 4.28 (т, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J = 6.5); 5.22 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 7.41 (т, 1 H, C(2)H, J = 8.0); 7.54 (д, 1 H, C(4)H, J = 8.4); 7.63 – 7.68 (м, 2 H, C(5)H, C(6)H); 7.85 (т, 1 H, C(3)H, J = 7.9); 7.96 (д.д., 1 H, C(8)H, J = 8.5, J = 3.0); 8.47 (д, 1 H, C(1)H, J = 8.6); 8.86 (с, 1 H, C(1b)H). Найдено (%): C, 63.51; H, 4.45; N, 7.24. C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено (%): C, 63.62; H, 4.32; N, 7.07 [114].

**2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этил-(2-нитро-9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (1g)**

Желтый порошок, выход 96 %. Т.пл. 139-140 °С.  $R_f=0.54$ . ИК-спектр (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3088 – 2926 (C–H); 1740 (C=O); 1643 (C=O<sub>акрид</sub>); 1607, 1485, 1462 (C=C<sub>аром</sub>); 1516 (NO<sub>2</sub>); 1414 (тиазол. кольцо). УФ-спектр (MeOH),  $\lambda_{\text{max}}$  / нм ( $I_{\text{г}}$   $\epsilon$ ): 379 (0.614), 349 (0.884), 238 (2.321). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 422 [M–H]<sup>+</sup> (100), 297 [C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>–H]<sup>+</sup> (5), 279 [C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>–H]<sup>+</sup> (24) [117, 118]. ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.51 (с, 3 H, CH<sub>3</sub> тиазол.фрагмента); 2.80 (т, 2 H, C(3a)H<sub>2</sub>, J = 6.5); 4.19 (т, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J = 6.5); 5.27 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 7.39 (т, 1 H, C(2)H, J = 8.2); 7.58 (д, 1 H, C(5)H, J = 8.5); 7.66 (д, 1 H, C(4)H, J = 8.5); 7.84 (т, 1 H, C(3)H, J = 8.0); 8.22 (д, 1 H, C(1)H, J = 8.0); 8.47 (д.д. 1 H, C(6)H, J = 8.4, J = 2.2); 8.78 (с, 1 H, C(1b)H); 8.98 (д, 1 H, C(8)H, J = 2.5). Найдено (%): C, 59.67; H, 4.19; N, 9.80. C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено (%): C, 59.57; H, 4.05; N, 9.92 [114].

**2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этил(4-фтор-9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (1h)**

Желтый порошок, выход 80 %. Т.пл. 146-147 °С.  $R_f = 0.76$ . ИК-спектр (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3073 – 2855 (C–H); 1753 (C=O<sub>эфир</sub>); 1647 (C=O<sub>акрид</sub>); 1602, 1501, 1462 (C=C<sub>аром</sub>); 1412 (тиазол. кольцо). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 397 [M+H]<sup>+</sup> (100), 272 [C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> (88), 226 [C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>2</sub>O – H]<sup>+</sup> (30), 213 [C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (7) [117]. ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.26 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 3.15 (т, 2 H, C(3a)H<sub>2</sub>, J=6.3); 4.39 (т, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J=6.3); 5.23 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 7.32 – 7.36 (м, 1 H, C(2)H); 7.39 (т, 1 H, C(7)H, J=7.4); 7.51 (д, 1 H, C(5)H, J=8.8); 7.66 (дд, 1 H, C(3)H, J=15.0, J=7.9); 7.80 (т, 1 H, C(6)H, J=7.9); 8.15 (д, 1 H, C(1)H, J=8.1); 8.29 (д, 1 H, C(8)H, J=7.9); 8.82 (с, 1 H, C(1b)H). Найдено (%): C, 63.83; H, 4.25; N, 7.25. C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено C, 63.62; H, 4.32; N, 7.07 [117].

**Общий метод синтеза соединений 2a и 2b.** Смесь 2 г (8.4ммоль) 2- или 4-карбоксиакридона и 6 мл SOCl<sub>2</sub> кипятили в течение 3-х часов, после чего тионилхлорид отгоняли под вакуумом. Полученное твердое вещество

коричневого цвета использовали в дальнейшем синтезе без дополнительной очистки.

Смесь 1 г хлорангидрида 2- или 4-карбоксиакридона и 5 мл МГЭТ нагревали при 70 °С в течение 1 часа. Реакционную массу выливали в воду (100 мл), выпавший осадок обрабатывали раствором соды, промывали водой (3x10 мл), сушили. Полученные 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловые эфиры перекристаллизовывали из бутанола [114].

**2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этил-9-оксо-9,10-дигидроакридин-2-карбоксилат (2a).**

Порошок кремового цвета, выход 74 %. Т.пл. >300 °С.  $R_f = 0.59$ . ИК-спектр (K Br),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3268 (N–H), 3098 – 2971 (C–H); 1716 (C=O); 1636 (C=O<sub>акрид</sub>); 1593, 1574, 1525 1475 (C=C<sub>аром</sub>); 1415 (тиазол. кольцо). УФ-спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{max}} / \text{нм}$  (lg  $\epsilon$ ): 395 (0.434), 257 (2.295), 220 (0.741). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 365 [M+H]<sup>+</sup> (100), 240 [C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> (13) [118]. ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.34 (с, 3 H, CH<sub>3</sub> тиазол. фрагмента); 3.21 (т, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J = 6.3); 4.64 (т, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>, J = 6.3); 7.30 (т, 1 H, C(7)H, J = 8.0); 7.56 – 7.60 (м, 2 H, C(4)H, C(5)H); 7.78 (т, 1 H, C(6)H, J = 8.3); 8.19 (д, 1 H, C(8)H, J = 8.7); 8.26 (д, 1 H, C(3)H, J = 8.0); 8.82 (с, 1 H, C(1)H); 8.89 (с, 1 H, C(1b)H); 11.67 (с, 1 H, NH). Найдено (%): C, 65.78; H, 4.55; N, 7.51. C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено (%): C, 65.92; H, 4.43; N, 7.69 [114].

**2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этил-9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбоксилат (2b).**

Оранжевый порошок, выход 81 %. Т.пл. 165-166 °С.  $R_f = 0.75$ . ИК-спектр (K Br),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3265 (N–H), 3058 – 2945 (C–H); 1687 (C=O); 1623 (C=O<sub>акрид</sub>); 1599, 1587, 1525 1441 (C=C<sub>аром</sub>); 1414 (тиазол. кольцо). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 365 [M+H]<sup>+</sup> (100), 240 [C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> (34), 222 [C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> - OH]<sup>+</sup> (20). УФ-спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{max}} / \text{нм}$  (lg  $\epsilon$ ): 410 (0.553), 254 (1.940), 222 (0.830) [118]. ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.37 (с, 3 H, CH<sub>3</sub> тиазол. фрагмента); 3.31 (т, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J = 6.2); 4.53 (т, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>, J = 6.5); 7.30 – 7.36 (м, 2 H, C(7)H, C(2)H); 7.73 – 7.77 (м, 2 H, C(5)H,



C(6)H); 8.20 (д, 1 H, C(8)H, J = 7.8); 8.36 (д, 1 H, C(3)H, J = 7.5); 8.52 (д, 1 H, C(1)H, J = 7.8); 8.85 (с, 1 H, C(1b)H); 11.52 (с, 1 H, NH). Найдено (%): C, 65.74; H, 4.29; N, 7.83. C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено (%): C, 65.92; H, 4.43; N, 7.69 [114].

### Общий метод синтеза соединений **3c** и **3d**

12 ммоль соответствующей АУК и 1.65 г (12 ммоль) этилового эфира глицина гидрохлорида растворяли в 25 мл ДМФА. К смеси прибавляли раствор 2.6 г (12 ммоль) DCC в 8 мл ДМФА и 2.94 г (24 ммоль) *N,N*-диметиламинопиридина и реакционную массу перемешивали при 25 °С в течение 11 часов. Выпавший осадок отфильтровывали, фильтрат выливали в 100 мл воды. Полученный осадок **3a** (**3b**) отфильтровывали, обрабатывали содой, промывали водой и горячим хлороформом, сушили.

Смесь 3 ммоль продукта **3a** (**3b**) и 7 мл (58 ммоль) 4-метил-5-(2-гидроксиэтил)тиазола нагревали до 120 °С, к полученному раствору прибавляли 0.4 мл NaOCH<sub>3</sub> (20 % в CH<sub>3</sub>OH) и реакционную массу выдерживали под вакуумом при данной температуре в течение 2 часов. Далее смесь выливали в воду (70 мл), выпавший осадок фильтровали, промывали водой и обрабатывали раствором HCl, нерастворимое вещество удаляли, солянокислый раствор осаждали содой. Полученный осадок фильтровали, промывали водой (3x10 мл), сушили и перекристаллизовывали из бутилового спирта [118].

### **2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этил-N-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетил]глицинат (3c)**

Бледно-желтый порошок, выход 51 %. Т.пл. 214-215 °С. R<sub>f</sub> = 0.47. ИК-спектр (KBr), ν/cm<sup>-1</sup>: 3329 (N–H); 3075 – 2940 (C–H); 1750 (C=O<sub>эфир.</sub>); 1676 (C=O<sub>амид.</sub>); 1628 (C=O<sub>акрид.</sub>); 1612, 1598, 1524, 1494, 1463 (C=C); 1416 (тиазол. кольцо) [118]. УФ-спектр (MeOH), λ<sub>max</sub> / нм (lg ε): 386 (0.271), 371(0.236), 244 (1.545), 204 (0.513). Масс-спектр (электроспрей), m/z (I<sub>отн</sub> (%)): 437 [M + 2H]<sup>+</sup> (100), 311 [C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup> (5), 208 [C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO – H]<sup>+</sup> (4), 126 [C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>NS]<sup>+</sup> (19). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 2.32 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 3.08 (т, 2 H, C(4a)H<sub>2</sub>,

J=6.5); 3.94 (д, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J=5.8); 4.21 (т, 2 H, C(3a)H<sub>2</sub>, J=6.5); 5.23 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 7.36 (т, 2 H, C(2)H, C(7)H, J=7.5); 7.61 (д, 2 H, C(4)H, C(5)H, J=8.7); 7.80 (т, 2 H, C(3)H, C(6)H, J=7.8); 8.35 (д, 2 H, C(1)H, C(8)H, J=8.0); 8.84 (с, 1 H, C(1b)H); 8.87 (т, 1 H, NH, J=5.9).

**2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этил-N-[(2-метил-9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетил]глицинат (3d)**

Бледно-желтый порошок, выход 56 %. Т.пл. 177-178 °С. R<sub>f</sub> = 0.50. ИК-спектр (KBr), ν/см<sup>-1</sup>: 3304 (N–H); 3075 – 2934, 2861 (C–H); 1750 (C=O<sub>эфир</sub>); 1670 (C=O<sub>амид</sub>); 1636 (C=O<sub>акрид</sub>); 1615, 1597, 1528, 1503, 1487 (C=C<sub>аром</sub>); 1414 (тиазол. кольцо) [118]. УФ-спектр (MeOH), λ<sub>max</sub> / нм (lg ε): 393 (0.460), 378 (0.408), 242 (2.262), 206 (0.909). Масс-спектр (электроспрей), m/z (I<sub>отн</sub> (%)): 452 [M + 2H]<sup>+</sup> (100). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 2.32 (с, 3 H, CH<sub>3</sub> тиазола); 2.44 (с, 3 H, CH<sub>3</sub> акридона); 3.07 (т, 2 H, C(4a)H<sub>2</sub>, J=6.5); 3.93 (д, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J=5.9); 4.21 (т, 2 H, C(3a)H<sub>2</sub>, J=6.5); 5.21 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 7.33 (т, 1 H, C(7)H, J=7.4); 7.53 (д, 1 H, C(4)H, J=8.8); 7.59 – 7.63 (м, 2 H, C(3)H, C(5)H); 7.78 (т, 1 H, C(6)H, J=7.8); 8.14 (с, 1 H, C(1)H); 8.34 (д, 1 H, C(8)H, J=7.9); 8.83 – 8.85 (м, 2 H, NH, C(1b)H).

**Общий метод синтеза соединений 4-6, 7a-b:**

Смесь 4 ммоль соответствующей акридонуксусной или N-фенилантраниловой кислоты, 0.68 г (4 ммоль) 2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этанола (1.37 г (8 ммоль) в случае дикарбоксидифениламинов), 0.82 г (4 ммоль) N,N-дициклогексилкарбодиимида (1.64 г (8 ммоль) в случае дикарбоксидифениламинов), 0.05 г (0.41 ммоль) N,N-диметиламинопиридина и 35 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> перемешивали при 25 °С в течение 8 часов. Выпавший осадок дициклогексилмочевины отфильтровывали, растворитель удаляли на роторном испарителе. Полученный технический продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле 60 Merck, подвижная фаза – толуол : ацетон : этиловый спирт в соотношениях 10:3:2 (V\V).

**2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил) этил(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетат (4а)**

Бледно-желтый порошок, выход 67 %. Т.пл. 213-214 °С.  $R_f = 0.67$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3125 – 2849 (C–H); 1741 (C=O<sub>эфир.</sub>); 1629 (C=O<sub>акрид.</sub>); 1612, 1596, 1494, 1461 (C=C; C=N); 1524 (NO<sub>2</sub>) [118]. Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 407 [M+H]<sup>+</sup> (100), 361 [M – NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (10), 280 [C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> – H]<sup>+</sup> (78), 254 [C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> (100), 208 [C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO – H]<sup>+</sup> (24). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.30 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 4.54 (т, 2 H, C(3a)H<sub>2</sub>, J=5.0); 4.60 (т, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J=4.8); 5.35 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 7.36 (т, 2 H, C(2)H, C(7)H, J=7.4); 7.49 (д, 2 H, C(4)H, C(5)H, J=8.6); 7.77 (ддд, 2 H, C(3)H, C(6)H, J=8.6, J=7.0, J=1.7); 7.98 (с, 1 H, C(1b)H); 8.35 (дд, 2 H, C(1)H, C(8)H, J=8.1, J=1.7). ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 13.78, 44.54, 47.48, 63.53, 115.49, 121.58, 121.76, 126.65, 133.11, 134.24, 138.36, 141.90, 151.64, 168.43, 176.66. Найдено (%): C, 62.31; H, 4.28; N, 13.42. C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено (%): C, 62.06; H, 4.46; N, 13.79.

**2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил(2-метил-9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетат (4b)**

Бледно-желтый порошок, выход 58 %. Т.пл. 197-198 °С.  $R_f = 0.64$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3126 – 2853 (C–H); 1729 (C=O<sub>эфир.</sub>); 1634 (C=O<sub>акрид.</sub>); 1617, 1600, 1484, 1463 (C=N; C=C); 1521 (NO<sub>2</sub>) [118]. Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 421 [M + H]<sup>+</sup> (100), 375 [M–NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (5), 294 [C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> – H]<sup>+</sup> (31), 268 [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> (100), 222 [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO – H]<sup>+</sup> (10). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.31 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 2.45 (с, 3 H, CH<sub>3</sub><sub>акр.</sub>); 4.54 (т, 2 H, C(3a)H<sub>2</sub>, J=5.0); 4.60 (т, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J=5.1); 5.35 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 7.34 (т, 1 H, C(7)H, J=7.3); 7.42 (д, 1 H, C(4)H, J=8.8); 7.48 (д, 1 H, C(5)H, J=8.6); 7.60 (дд, 1 H, C(3)H, J=8.8, J=2); 7.76 (ддд, 1 H, C(6)H, J=8.6, J=7.0, J=1.7); 8.01 (с, 1 H, C(1b)H); 8.14 (с, 1 H, C(1)H); 8.34 (дд, 1 H, C(8)H, J=7.9, J=1.5). ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 13.75, 20.10, 44.49, 47.36, 63.46, 115.30, 115.44, 121.41, 121.42, 121.45, 125.85, 126.61, 130.93, 133.08, 133.97, 135.40, 138.33, 140.00, 141.74, 151.59,

168.40, 176.42. Найдено (%): С, 62.54; Н, 5.01; N, 13.69.  $C_{22}H_{20}N_4O_5$ .  
Вычислено (%): С, 62.85; Н, 4.79; N, 13.33.

**2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил(4-метил-9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетат (4с)**

Светло-желтый порошок, выход 61 %. Т.пл. 147-148 °С.  $R_f = 0.70$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 3129 – 2855 (C–H); 1736 (C=O<sub>эфир.</sub>); 1631 (C=O<sub>акрид.</sub>); 1606, 1488, 1464 (C=C; C=N); 1522 (NO<sub>2</sub>) [118]. Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 421 [M + H]<sup>+</sup> (100), 375 [M–NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (20), 294 [C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> – H]<sup>+</sup> (78), 268 [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> (32), 222 [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO – H]<sup>+</sup> (28), 208 [C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO– H]<sup>+</sup> (50). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.36 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 2.49 (с, 3 H, CH<sub>3</sub><sub>акр.</sub>); 4.47 (т, 2 H, C(3a)H<sub>2</sub>, J=5.1); 4.57 (т, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J=5.3); 5.13 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 7.28 (т, 1 H, C(2)H, J=7.5); 7.31 (т, 1 H, C(7)H, J=7.4); 7.37 (д, 1 H, C(5)H, J=8.6); 7.62 (дд, 1 H, C(3)H, J=7.2, J=0.9); 7.71 (ддд, 1 H, C(6)H, J=8.6, J=7.0, J=1.7); 8.02 (с, 1 H, C(1b)H); 8.14 (дд, 1 H, C(1)H, J=7.9, J=1.5); 8.19 (дд, 1 H, C(8)H, J=7.9, J=1.7). ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 13.79, 21.30, 44.42, 54.14, 63.30, 117.20, 122.04, 122.55, 122.77, 124.25, 124.92, 126.05, 126.92, 133.02, 133.99, 137.72, 138.34, 144.52, 145.61, 151.54, 169.54, 177.73. Найдено (%): С, 62.97; Н, 5.15; N, 13.22.  $C_{22}H_{20}N_4O_5$ . Вычислено (%): С, 62.85; Н, 4.79; N, 13.33.

**2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил(2-метокси-9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетат (4d)**

Желтый порошок, выход 68 %. Т.пл. 187-188 °С.  $R_f = 0.72$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 3129 – 2855 (C–H); 1736 (C=O<sub>эфир.</sub>); 1625 (C=O<sub>акрид.</sub>); 1604, 1488, 1469 (C=N; C=C); 1523 (NO<sub>2</sub>) [118]. Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 437 [M+H]<sup>+</sup> (100), 391 [M–NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (5), 310 [C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> – H]<sup>+</sup> (10), 284 [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup> (61), 240 [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> (32), 224 [C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> – H]<sup>+</sup> (29). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.29 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 3.89 (с, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 4.53 (т, 2 H, C(3a)H<sub>2</sub>, J=4.6); 4.59 (т, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J=4.8); 5.36 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 7.34 (т, 1 H, C(7)H, J=7.5); 7.41 (дд, 1 H, C(3)H, J=9.4, J=3.1); 7.47 – 7.51 (м, 2H, C(4)H, C(5)H); 7.74 – 7.76 (м, 2H, C(6)H, C(1)H); 7.99 (с, 1 H, C(1b)H); 8.35

(д, 1 Н, С(8)Н, J=8.1). Найдено (%): С, 60.25; Н, 4.38; N, 13.06. C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>.  
Вычислено (%): С, 60.55; Н, 4.62; N, 12.84.

**2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил(3-метокси-9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетат (4e)**

Белый порошок, выход 63 %. Т.пл. 180-181 °С. R<sub>f</sub> = 0.75. ИК-спектр (KBr), ν/см<sup>-1</sup>: 3136 – 2847 (С–Н); 1740 (С=О<sub>эфир.</sub>); 1634 (С=О<sub>акрид.</sub>); 1602, 1473, 1462 (С=C; С=N); 1524 (NO<sub>2</sub>) [118]. Масс-спектр (электроспрей), *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 437 [M+H]<sup>+</sup> (100), 391 [M–NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (6), 310 [C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> – H]<sup>+</sup> (38), 284 [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup> (100), 238 [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> – H]<sup>+</sup> (28). ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 2.23 (с, 3 Н, CH<sub>3</sub>); 3.89 (с, 3 Н, OCH<sub>3</sub>); 4.53 (т, 2 Н, С(3а)H<sub>2</sub>, J=5.0); 4.57 (т, 2 Н, С(2а)H<sub>2</sub>, J=5.3); 5.34 (с, 2 Н, С(1а)H<sub>2</sub>); 6.86 (с, 1 Н, С(4)Н); 6.98 (д, 1 Н, С(2)Н, J=9.0); 7.34 (т, 1 Н, С(7)Н, J=7.2); 7.43 (д, 1 Н, С(5)Н, J=8.8); 7.74 (т, 1 Н, С(6)Н, J=7.9); 7.96 (с, 1 Н, С(1b)Н); 8.27 (д, 1 Н, С(1)Н, J=8.8); 8.32 (д, 1 Н, С(8)Н, J=7.9). Найдено (%): С, 60.63; Н, 4.46; N, 12.71. C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>.  
Вычислено (%): С, 60.55; Н, 4.62; N, 12.84.

**2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил(2-нитро-9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетат (4f)**

Желтый порошок, выход 56 %. Т.пл. 184-185 °С. R<sub>f</sub> = 0.65. ИК-спектр (KBr), ν/см<sup>-1</sup>: 3129 – 2851 (С–Н); 1736 (С=О<sub>эфир.</sub>); 1639 (С=О<sub>акрид.</sub>); 1609, 1481, 1462 (С=C; С=N); 1524 (NO<sub>2</sub>) [118]. Масс-спектр (электроспрей), *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 452 [M+H]<sup>+</sup> (100), 406 [M–NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (5), 325 [C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> – H]<sup>+</sup> (91), 299 [C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + H]<sup>+</sup> (19), 253 [C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> – H]<sup>+</sup> (23). ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 2.26 (с, 3 Н, CH<sub>3</sub>); 4.54 (т, 2 Н, С(3а)H<sub>2</sub>, J=4.6); 4.58 (т, 2 Н, С(2а)H<sub>2</sub>, J=5.0); 5.46 (с, 2 Н, С(1а)H<sub>2</sub>); 7.48 (т, 1 Н, С(7)Н, J=7.5); 7.58 (д, 1 Н, С(5)Н, J=8.6); 7.74 (д, 1 Н, С(4)Н, J=9.5); 7.86 (т, 1 Н, С(6)Н, J=7.6); 7.92 (с, 1 Н, С(1b)Н); 8.36 (д, 1 Н, С(8)Н, J=7.7); 8.45 (дд, 1 Н, С(3)Н, J=9.4, J=2.6); 9.04 (д, 1 Н, С(1)Н, J=2.6). Найдено (%): С, 55.45; Н, 3.69; N, 15.74. C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>.  
Вычислено (%): С, 55.88; Н, 3.80; N, 15.52.

**2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил(3-нитро-9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетат (4g)**

Темно-желтый порошок, выход 60 %. Т.пл. 180-181 °С.  $R_f = 0.72$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3136 – 2855 (C–H); 1748 (C=O<sub>эфир.</sub>); 1640 (C=O<sub>акрид.</sub>); 1602, 1481, 1465 (C=N; C=C); 1528 (NO<sub>2</sub>) [118]. Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 452 [M+H]<sup>+</sup> (100), 406 [M–NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (4), 325 [C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> – H]<sup>+</sup> (100), 299 [C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + H]<sup>+</sup> (12), 253 [C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> – H]<sup>+</sup> (20). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.16 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 4.51 – 4.58 (м, 4 H, C(3a)H<sub>2</sub>, C(2a)H<sub>2</sub>); 5.48 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 7.42 (т, 1 H, C(7)H, J=7.3); 7.52 (д, 1 H, C(5)H, J=8.6); 7.82 – 7.85 (м, 2 H, C(1b)H, C(6)H); 8.04 (д, 1 H, C(2)H, J=8.6); 8.33 (д, 1 H, C(8)H, J=7.9); 8.36 (с, 1 H, C(4)H); 8.52 (д, 1 H, C(1)H, J=8.8). Найдено (%): C, 55.57; H, 3.85; N, 15.20. C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено (%): C, 55.88; H, 3.80; N, 15.52.

**2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил) этил(4-фтор-9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетат (4h)**

Светло-коричневый порошок, выход 65 %. Т.пл. 207-208 °С.  $R_f = 0.71$ . ИК-спектр (KBr)  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3129 – 2856 (C–H); 1738 (C=O<sub>эфир.</sub>); 1519 (NO<sub>2</sub>); 1636 (C=O<sub>акрид.</sub>); 1610, 1601, 1497, 1462 (C=N; C=C) [117]. Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 425 [M+H]<sup>+</sup> (95), 298 [C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> – H]<sup>+</sup> (100), 272 [C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> (28), 254 [C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – H]<sup>+</sup> (12), 226 [C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>2</sub>O – H]<sup>+</sup> (73), 212 [C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>2</sub>O – H]<sup>+</sup> (13). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.26 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 4.58 (т, 2 H, C(3a)H<sub>2</sub>, J=5); 4.62 (т, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J=4.8); 5.18 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 7.32 – 7.35 (м, 1 H, C(2)H); 7.39 (т, 1 H, C(7)H, J=7.4); 7.49 (д, 1 H, C(5)H, J=8.8); 7.63 (дд, 1 H, C(3)H, J=15.2, J=7.8); 7.78 (т, 1 H, C(6)H, J=7.8); 7.95 (с, 1 H, C(1b)H); 8.14 (д, 1 H, C(1)H, J=7.8); 8.28 (д, 1 H, C(8)H, J=7.8). Найдено (%): C, 59.74; H, 4.09; N, 12.97. C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено (%): C, 59.43; H, 4.04; N, 13.20.

**2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил) этил(2-фтор-9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетат (4i)**

Бледно-желтый порошок, выход 62 %. Т.пл. 224-225 °С.  $R_f = 0.68$ . ИК-спектр (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3129 – 2847 (C–H); 1742 (C=O<sub>эфир.</sub>); 1619 (C=O<sub>акрид.</sub>); 1601, 1493, 1462 (C=N; C=C); 1526 (NO<sub>2</sub>) [117]. Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 425 [M+H]<sup>+</sup> (100), 298 [C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>3</sub> – H]<sup>+</sup> (65), 272 [C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>FNO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> (67), 226 [C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>FNO – H]<sup>+</sup> (29), 212 [C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>FNO – H]<sup>+</sup> (8). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.28 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 4.53 (т, 2 H, C(3a)H<sub>2</sub>, J=5.1); 4.58 (т, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J=5.0); 5.39 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 7.38 (т, 1 H, C(7)H, J=7.5); 7.50 (д, 1 H, C(4)H, J=8.7); 7.58 – 7.64 (м, 2 H, C(3)H, C(5)H); 7.68 (т, 1 H, C(6)H, J=7.8); 7.79 (дд, 1 H, C(1)H, J=8.8, J=2.7); 7.98 (с, 1 H, C(1b)H); 8.33 (д, 1 H, C(8)H, J=8.0). Найдено (%): C, 59.66; H, 3.96; N, 13.35. C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено (%): C, 59.43; H, 4.04; N, 13.20.

**2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил-9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбоксилат (4j)**

Смесь 2 г (8.4 ммоль) 4-КА и 8 мл тионилхлорида кипятили в течение 3-4 часов, избыток SOCl<sub>2</sub> упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт коричневого цвета использовали без дополнительной очистки в следующем синтезе. К смеси 0.48 г (2.8 ммоль) 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанола, 0.50 мл (6.2 ммоль) пиридина в 20 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> медленно прибавляли 0.7 г (2.7 ммоль) хлорангидрида 4-КА. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 3-х часов. Выпавший осадок отфильтровывали, фильтрат промывали содой, затем водой и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Дихлорметан упаривали, полученный технический продукт перекристаллизовывали из хлороформа.

Желтый порошок, выход 62 %. Т.пл. 185-186 °С.  $R_f = 0.51$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3260 (N–H); 3136 – 3020, 2959 – 2851 (C–H); 1695 (C=O<sub>эфир.</sub>); 1618 (C=O<sub>акрид.</sub>); 1598, 1466, 1442 (C=N; C=C); 1524 (NO<sub>2</sub>). УФ-спектр (MeOH),  $\lambda_{\text{max}}$  / нм (lg  $\epsilon$ ): 399 (0.235), 289 (0.263), 245 (0.973), 203 (0.379). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 393 [M + H]<sup>+</sup> (100), 266 [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>

– H]<sup>+</sup> (100), 240 [C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> (64), 222 [C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> – H]<sup>+</sup> (22), 154 [C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> – H]<sup>+</sup> (100) [118]. ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 2.49 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 4.77 – 4.83 (м, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 7.33 – 7.39 (м, 2 H, C(2)H, C(7)H); 7.77 – 7.81 (м, 2 H, C(5)H, C(6)H); 8.07 (с, 1 H, CH<sub>имидазол.</sub>); 8.22 – 8.26 (м, 2 H, C(3)H, C(8)H); 8.56 (д, 1 H, C(1)H, J=7.9); 11.42 (с, 1 H, NH). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 14.00, 44.61, 63.63, 114.13, 118.73, 120.31, 120.60, 121.72, 122.55, 125.84, 133.00, 133.32, 134.21, 136.11, 138.66, 139.95, 140.64, 151.56, 166.33, 176.40. Найдено (%): C, 60.93; H, 4.23; N, 14.35. C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено (%): C, 61.22; H, 4.11; N, 14.28.

### **Общий метод синтеза соединений 5a-b:**

Смесь 1.01 г (4 ммоль) акридонуксусной кислоты (1.07 г (4 ммоль тиакридонуксусной кислоты), 0.68 г (4 ммоль) 2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этанамин (0.68 г (4 ммоль) 2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этанола), 0.82 г (4 ммоль) *N,N*-дициклогексилкарбодиимида, 0.05 г (0.41 ммоль) (1.46 г (12 ммоль) для синтеза **5a**) *N,N*-диметиламинопиридина и 35 мл ДМФА перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Осадок дициклогексилмочевины отфильтровывали, фильтрат выливали в воду (70 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали горячим хлороформом (3 x 35 мл) и перекристаллизовывали из ДМФА.

### ***N*-[2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этил]-2-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетамид (**5a**)**

Бледно-желтый порошок, выход 45 %. Т.пл. °С. R<sub>f</sub> = 0.37. ИК-спектр (KBr), ν/cm<sup>-1</sup>: 3306 (N–H); 3120 – 2855 (C–H); 1667 (C=O<sub>амид</sub>); 1632 (C=O<sub>акрид</sub>); 1601, 1497, 1466 (C=C, C=N); 1528 (NO<sub>2</sub>). Масс-спектр (электроспрей), *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 406 [M+H]<sup>+</sup> (72), 279 [C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – H]<sup>+</sup> (100), 208 [C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO – H]<sup>+</sup> (32). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 2.39 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 3.55 (к, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J=6.1); 4.36 (т, 2 H, C(3a)H<sub>2</sub>, J=6.1); 5.06 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 7.35 (т, 2 H, C(2)H, C(7)H, J=7.4); 7.40 (д, 2 H, C(4)H, C(5)H, J=8.8); 7.79 (ддд, 2 H, C(3)H, C(6)H, J=8.6, J=7.0, J=1.7); 8.01 (с, 1 H, C(1b)H); 8.34 (дд, 2 H, C(1)H, C(8)H, J=8.0, J=1.7); 8.52 (т, 1 H, NH, J=6.1). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 13.92, 37.93,



45.12, 48.84, 115.57, 121.42, 121.60, 126.45, 133.11, 134.04, 138.51, 142.31, 151.37, 167.56, 176.70. Найдено (%): С, 61.96; Н, 4.50; N, 17.57. C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено (%): С, 62.22; Н, 4.72; N, 17.27.

**2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил(9-тиоксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетат (5b)**

Красный порошок, выход 84 %. Т.пл. 217-218 °С. R<sub>f</sub> = 0.54. ИК-спектр (KBr), ν/см<sup>-1</sup>: 3136 – 2851 (С–Н); 1732 (С=О<sub>эфир</sub>); 1601, 1574, 1485, 1458 (С=С, С=N); 1524 (NO<sub>2</sub>). Масс-спектр (электроспрей), *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 423 [М + H]<sup>+</sup> (100), 296 [C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S – H]<sup>+</sup> (7), 270 [C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S + H]<sup>+</sup> (88), 225 [C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NS]<sup>+</sup> (4). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 2.32 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 4.57 (т, 2 H, C(3a)H<sub>2</sub>, J=5.0); 4.62 (т, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J=5.1); 5.51 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 7.45 (т, 2 H, C(2)H, C(7)H, J=7.6); 7.62 (д, 2 H, C(4)H, C(5)H, J=8.8); 7.86 (ддд, 2 H, C(3)H, C(6)H, J=8.7, J=6.9, J=1.7); 8.01 (с, 1 H, C(1b)H); 8.99 (дд, 2 H, C(1)H, C(8)H, J=8.3, J=1.6). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 13.76, 44.49, 48.49, 63.70, 116.36, 123.39, 130.05, 130.57, 133.08, 134.58, 137.01, 138.34, 151.60, 167.84, 200.14. Найдено (%): С, 59.95; Н, 4.47; N, 13.52. C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено (%): С, 59.70; Н, 4.29; N, 13.26.

**2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил-*N*-[(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетил]глицинат (5d)**

2.00 г (8 ммоль) АУК и 1.10 г (8 ммоль) этилового эфира глицина гидрохлорида растворяли в 25 мл ДМФА. К смеси прибавляли раствор 1.63 г (8 ммоль) ДСС в 8 мл ДМФА и 1.93 г (16 ммоль) *N,N*-диметиламинопиридина и смесь перемешивали при 25 °С в течение 9-10 часов. Выпавший осадок отфильтровывали, фильтрат выливали в 100 мл воды. Полученный осадок отфильтровывали, обрабатывали содой, промывали водой и горячим хлороформом, сушили.

0.84 г (2.5 ммоль) полученного глицината **3a** суспендировали в 50 мл этилового спирта, добавляли раствор 0.15 г (2.7 ммоль) гидроксида калия в 6 мл этанола и смесь нагревали при 50 °С в течение 40 минут. Этанол упаривали на ротонном испарителе, сухой остаток растворяли в 50 мл воды и

подкисляли 10 % HCl. Выпавший осадок **5c** отфильтровывали, промывали водой и сушили.

Смесь 1.00 г (2 ммоль) кислоты **5c**, 0.55 г (2 ммоль) 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанола, 0.67 г (2 ммоль) DCC, 0.1 г (0.82 ммоль) *N,N*-диметиламинопиридина и 35 мл ДМФА перемешивали при 25 °С в течение 10-12 часов. Осадок дициклогексилмочевины отфильтровывали, фильтрат выливали в воду (80 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, сушили. Технический эфир очищали колоночной хроматографией на силикагеле 60 Merck, элюент дихлорметан : метанол в объемных соотношениях 85 : 15.

Бледно-желтый порошок, выход 43 %. Т.пл. 243-244 °С.  $R_f = 0.59$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3337 (N–H); 3145 – 2853 (C–H); 1755 (C=O<sub>эфир.</sub>); 1679 (C=O<sub>амид.</sub>); 1632 (C=O<sub>акрид.</sub>); 1605, 1493, 1462 (C=C, C=N); 1532 (NO<sub>2</sub>). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 464 [M+H]<sup>+</sup> (100), 337 [C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> – H]<sup>+</sup> (22), 208 [C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO – H]<sup>+</sup> (5). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.43 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 3.88 (д, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J=6.0); 4.42 (т, 2 H, C(4a)H<sub>2</sub>, J=5.3); 4.56 (т, 2 H, C(3a)H<sub>2</sub>, J=5.2); 5.21 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 7.35 (ддд, 2 H, C(2)H, C(7)H, J=7.8, J=7.0, J=0.7); 7.59 (д, 2 H, C(4)H, C(5)H, J=8.7); 7.80 (ддд, 2 H, C(3)H, C(6)H, J=8.7, J=6.9, J=1.8); 8.04 (с, 1 H, C(1b)H); 8.34 (дд, 2 H, C(1)H, C(8)H, J=8.0, J=1.7); 8.86 (т, 1 H, NH, J=6.0). ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 13.96, 40.65, 44.72, 48.87, 62.95, 115.98, 121.55, 121.69, 126.51, 133.14, 134.08, 138.49, 142.47, 151.67, 167.97, 169.31, 176.82. Найдено (%): C, 59.47; H, 4.70; N, 14.85. С<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено (%): C, 59.61; H, 4.57; N, 15.11.

#### **2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил-4-[(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)метил]бензоат (**5f**)**

1.00 г (5 ммоль) акридона растворяли в 20 мл сухого ДМФА, добавляли 0.23 г (5.8 ммоль) NaN (60 % суспензия в масле) и смесь перемешивали в течение 20 минут. Далее добавляли раствор 1.17 г (5 ммоль) метил *n*-бромметилбензоата в 5 мл ДМФА и реакционную массу нагревали при 80 °С в течение 3 часов. Смесь выливали в 100 мл холодной воды, образовавшийся осадок фильтровали, промывали водой и далее сушили. Полученный

метиловый эфир акридонметилбензойной кислоты суспендировали в 50 мл этилового спирта, добавляли раствор 0.28 г (5 ммоль) КОН в 6 мл C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>ОН и смесь нагревали при 50 °С в течение 20 минут. Этанол упаривали на роторном испарителе, полученную калиевую соль **5e** использовали без дополнительной очистки в последующем синтезе.

*2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этил метансульфонат*

К перемешивающейся суспензии 10 г (58 ммоль) 2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этанола и 12.2 мл (88 ммоль) триэтиламина в 150 мл дихлорметана по каплям добавляли раствор метансульфонил хлорида (5.4 мл, 70 ммоль) в 10 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и смесь перемешивали при 25 °С в течение 4-5 часов. Избыток растворителя упаривали, выпавший осадок фильтровали, промывали водой (3 x 40 мл) и далее сушили. Выход продукта - 86 % (белое кристаллическое вещество).

К раствору 1.00 г (2.7 ммоль) соединения **5e** в 20 мл ДМФА добавляли 0.68 г (2.7 ммоль) 2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этил метансульфоната и смесь нагревали при 80 °С в течение 4 часов, после чего охлаждали и выливали в воду (100 мл). Образовавшийся осадок фильтровали, промывали водой и сушили. Технический эфир очищали колоночной хроматографией на силикагеле 60 Merck, подвижная фаза дихлорметан : метанол в объемных соотношениях 95 : 5.

Бледно-желтый порошок, выход 87 %. Т.пл. 221-222 °С. R<sub>f</sub> = 0.76. ИК-спектр (KBr), ν/cm<sup>-1</sup>: 3082 – 2853 (C–H); 1721 (C=O<sub>эфир.</sub>); 1636 (C=O<sub>акрид.</sub>); 1532 (NO<sub>2</sub>); 1605, 1493, 1460 (C=N; C=C). Масс-спектр (электроспрей), m/z (I<sub>отн</sub> (%)): 481 [M – H]<sup>+</sup> (100). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 2.44 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 4.61 (т, 2 H, C(3a)H<sub>2</sub>, J=5.3); 4.71 (т, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J=5.3); 5.90 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 7.31 (д, 2 H, C(1c)H, C(2c)H, J=8.4); 7.36 (т, 2 H, C(2)H, C(7)H, J=7.4); 7.61 (д, 2 H, C(4)H, C(5)H, J=8.7); 7.76 (т, 2 H, C(3)H, C(6)H, J=7.8); 7.81 (д, 2 H, C(3c)H, C(4c)H, J=8.4); 8.02 (с, 1 H, C(1b)H); 8.40 (д, 2 H, C(1)H, C(8)H, J=8.0). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 13.95, 40.04, 44.70, 48.98, 62.94, 116.07, 121.71, 121.74, 126.37, 126.78, 128.12, 129.68, 133.18, 134.42, 138.54,

142.03, 142.51, 151.45, 165.01, 176.70. Найдено (%): С, 67.02; Н, 4.71; N, 11.82.  $C_{27}H_{22}N_4O_5$ . Вычислено (%): С, 67.21; Н, 4.60; N, 11.61.

**2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этил-2-(фениламино)бензоат (6a)**

Желтый порошок, выход 81 %. Т.пл. 98-99 °С.  $R_f = 0.78$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 3329 (N-H); 3117 – 2851 (C-H); 1678 (C=O); 1593, 1477, 1451 (C=C, C=N); 1521 (NO<sub>2</sub>). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 367 [M+H]<sup>+</sup> (12), 321 [M-NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (8), 240 [C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> – H]<sup>+</sup> (100). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.48 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 4.63 (т, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J=5.4); 4.75 (т, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>, J=5.1); 6.79 (ддд, 1 H, C(4')H, J=8.0, J=7.1, J=1.0); 7.09 (т, 1 H, C(4)H, J=7.4); 7.19 – 7.22 (м, 4 H, C(5')H, C(2')H, C(6')H, C(6)H); 7.36 (т, 1 H, C(3')H, J=7.4); 7.41 (ддд, 1 H, C(5)H, J=8.5, J=7.1, J=1.5); 7.71 (дд, 1 H, C(3)H, J=8.0, J=1.5); 8.05 (с, 1 H, C(1b)H); 9.13 (с, 1 H, NH). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 13.91, 44.67, 62.67, 111.40, 114.22, 117.60, 121.70, 123.40, 129.44, 130.89, 133.15, 134.68, 138.57, 140.20, 146.91, 151.44, 167.03. Найдено (%): С, 62.63; Н, 5.04; N, 15.17.  $C_{19}H_{18}N_4O_4$ . Вычислено (%): С, 62.29; Н, 4.95; N, 15.29.

**2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этил-2-((2-хлорфенил)амино)бензоат (6b)**

Желтый порошок, выход 85 %. Т.пл. 153-154 °С.  $R_f = 0.69$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 3298 (N-H); 3065 – 2854 (C-H); 1688 (C=O); 1588, 1479, 1449 (C=C, C=N); 1528 (NO<sub>2</sub>). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 401 [M]<sup>+</sup> (18), 355 [M-NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (4), 274 [C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>2</sub> – H]<sup>+</sup> (100). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.48 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 4.65 (т, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J=4.9); 4.76 (т, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>, J=4.9); 6.87 (т, 1 H, C(4')H, J=7.5); 7.10 (т, 1 H, C(4)H, J=7.5); 7.17 (д, 1 H, C(6)H, J=8.4); 7.33 (т, 1 H, C(5')H, J=7.6); 7.46 (т, 1 H, C(5)H, J=7.5); 7.50 (д, 1 H, C(6')H, J=8.0); 7.54 (д, 1 H, C(3')H, J=7.9); 7.75 (д, 1 H, C(3)H, J=7.8); 8.03 (с, 1 H, C(1b)H); 9.37 (с, 1 H, NH). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 13.96, 44.67, 62.95, 112.26, 114.69, 118.68, 121.81, 124.42, 125.45, 128.02, 130.13, 130.96, 133.18, 134.84, 137.12, 138.62, 145.69, 151.48, 167.08.

**2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил-2-((2-фторфенил)амино)бензоат (6с)**

Белый порошок, выход 75 %. Т.пл. 124-125 °С.  $R_f = 0.80$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3324 (N–H); 3079 – 2852 (C–H); 1682 (C=O); 1589, 1464 (C=C, C=N); 1517 (NO<sub>2</sub>). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 385 [M+H]<sup>+</sup> (23), 339 [M–NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (5), 258 [C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>2</sub> – H]<sup>+</sup> (100). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.48 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 4.65 (т, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J=4.8); 4.75 (т, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>, J=4.8); 6.83 (т, 1 H, C(4)H, J=7.5); 7.02 (д, 1 H, C(6)H, J=8.4); 7.14 – 7.21 (м, 2 H, C(4')H, C(5')H); 7.31 (т, 1 H, C(5)H, J=8.5); 7.42 – 7.47 (м, 2 H, C(3')H, C(6')H); 7.73 (д, 1 H, C(3)H, J=7.9); 8.04 (с, 1 H, C(1b)H); 9.14 (с, 1 H, NH). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 13.94, 44.69, 62.86, 111.57, 114.13, 116.13, 116.26, 118.07, 123.80, 124.99, 125.01, 127.85, 127.92, 130.84, 133.19, 134.89, 138.61, 146.49, 151.50, 154.34, 155.96, 167.17.

**2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил-2-((4-метоксифенил)амино)-4-нитробензоат (6d)**

Красный порошок, выход 72 %. Т.пл. 119-120 °С.  $R_f = 0.80$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3306 (N–H); 3109 – 2851 (C–H); 1694 (C=O); 1593, 1466 (C=C, C=N); 1532 (NO<sub>2</sub>). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 442 [M+H]<sup>+</sup> (18), 396 [M–NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (6), 315 [C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> – H]<sup>+</sup> (100). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.48 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 3.79 (с, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 4.69 (т, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J=4.9); 4.76 (т, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>, J=5.0); 7.02 (д, 2 H, C(2')H, C(6')H, J=7.6); 7.23 (д, 2 H, C(3')H, C(5')H, J=7.6); 7.43 (д, 1 H, C(4)H, J=8.0); 7.51 (с, 1 H, C(6)H); 7.90 (д, 1 H, C(3)H, J=8.4); 8.05 (с, 1 H, C(1b)H); 9.11 (с, 1 H, NH).

**2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил-4-нитро-2-(*n*-толиламино)бензоат (6е)**

Оранжевый порошок, выход 64 %. Т.пл. 153-154 °С.  $R_f = 0.81$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3343 (N–H); 3129 – 2855 (C–H); 1686 (C=O); 1584, 1472 (C=C, C=N); 1535 (NO<sub>2</sub>). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 426 [M+H]<sup>+</sup> (21), 380 [M–NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (7), 299 [C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> – H]<sup>+</sup> (100). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.32 (с, 3 H, CH<sub>3</sub> акридоны); 2.47 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 4.67 (т, 2 H,

C(2a)H<sub>2</sub>, J=4.8); 4.75 (т, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>, J=4.8); 7.17 (д, 2 H, C(2')H, C(6')H, J=8.1); 7.24 (д, 2 H, C(3')H, C(5')H, J=7.9); 7.46 (дд, 1 H, C(4)H, J=8.7, J=1.9); 7.66 (д, 1 H, C(6)H, J=1.6); 7.90 (д, 1 H, C(3)H, J=8.8); 8.04 (с, 1 H, C(1b)H); 9.17 (с, 1 H, NH).

**2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил-2-((2,4-динитрофенил)амино) бензоат (6f)**

Оранжевый порошок, выход 67 %. Т.пл. 168-169 °С. R<sub>f</sub> = 0.78. ИК-спектр (KBr), ν/см<sup>-1</sup>: 3327 (N–H); 3123 – 2851 (C–H); 1696 (C=O); 1588, 1449 (C=C, C=N); 1524 (NO<sub>2</sub>). Масс-спектр (электроспрей), *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 457 [M+H]<sup>+</sup> (30), 330 [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> – H]<sup>+</sup> (100). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 2.41 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 4.65 (т, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J=4.9); 4.72 (т, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>, J=4.8); 7.37 (т, 1 H, C(4)H, J=7.7); 7.49 (д, 1 H, C(6')H, J=9.5); 7.64 (д, 1 H, C(6)H, J=8.1); 7.71 (т, 1 H, C(5)H, J=7.6); 7.87 (д, 1 H, C(3)H, J=7.8); 7.93 (с, 1 H, C(1b)H); 8.29 (дд, 1 H, C(5')H, J=9.4, J=2.4); 8.91 (д, 1 H, C(3')H, J=2.5); 11.05 (с, 1 H, NH). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 13.90, 44.54, 63.41, 117.81, 121.37, 123.23, 123.41, 125.40, 128.66, 129.82, 131.15, 133.08, 134.23, 137.76, 138.58, 138.83, 144.36, 151.43, 165.47.

**2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил-2-((2-метокси-5-нитрофенил)амино)бензоат (6g)**

Желтый порошок, выход 69 %. Т.пл. 157-158 °С. R<sub>f</sub> = 0.79. ИК-спектр (KBr), ν/см<sup>-1</sup>: 3321 (N–H); 3143 – 2854 (C–H); 1694 (C=O); 1581, 1460 (C=C, C=N); 1529 (NO<sub>2</sub>). Масс-спектр (электроспрей), *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 442 [M+H]<sup>+</sup> (100), 396 [M–NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (4), 315 [C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> – H]<sup>+</sup> (100). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 2.46 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 3.99 (с, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 4.64 (т, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J=4.7); 4.74 (т, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>, J=4.7); 6.94 (т, 1 H, C(4)H, J=7.5); 7.26 (д, 1 H, C(3')H, J=9.0); 7.44 (д, 1 H, C(6)H, J=8.4); 7.54 (т, 1 H, C(5)H, J=7.6); 7.77 (д, 1 H, C(3)H, J=7.9); 7.93 (дд, 1 H, C(4')H, J=8.8, J=2.1); 8.00 (с, 1 H, C(1b)H); 8.12 (д, 1 H, C(6')H, J=2.1); 9.37 (с, 1 H, NH).

**Бис[2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил]-2,3'-  
иминодибензоат (7а)**

Белый порошок, выход 66 %. Т.пл. 160-161 °С.  $R_f = 0.54$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3324 (N–H); 3120 – 2851 (C–H); 1717 (C=O); 1682 (C=O); 1589, 1454 (C=C, C=N); 1518 (NO<sub>2</sub>). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 564 [M+H]<sup>+</sup> (93), 437 [C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> – H]<sup>+</sup> (94), 393 [C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup> (15), 284 [C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> – H]<sup>+</sup> (61). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.44 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 2.46 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 4.62 – 4.64 (м, 4 H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>); 4.72 – 4.75 (м, 4 H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>); 6.89 (ддд, 1 H, C(4)H, J=8.1, J=7.1, J=1.1); 7.21 (дд, 1 H, C(6)H, J=8.5, J=0.8); 7.45 – 7.51 (м, 4 H, C(4')H, C(6')H, C(5')H, C(5)H); 7.64 (д, 1 H, C(2')H, J=1.4); 7.73 (дд, 1 H, C(3)H, J=8.1, J=1.5); 8.03 (с, 2 H, 2 CH<sub>имидазола</sub>); 9.13 (с, 1 H, NH). ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 13.89, 44.64, 44.67, 62.81, 62.97, 113.05, 115.13, 118.75, 120.57, 123.18, 125.75, 130.02, 130.19, 131.00, 133.12, 133.14, 134.64, 138.55, 141.29, 145.67, 151.37, 151.44, 165.03, 166.80. Найдено (%): C, 55.76; H, 4.59; N, 17.11. C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено (%): C, 55.42; H, 4.47; N, 17.40.

**Бис[2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил]-2,4'-  
иминодибензоат (7б)**

Бледно-желтый порошок, выход 58 %. Т.пл. 116-117 °С.  $R_f = 0.44$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3329 (N–H); 3125 – 2855 (C–H); 1728 (C=O); 1667 (C=O); 1578, 1458 (C=C, C=N); 1526 (NO<sub>2</sub>). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 562 [M–H]<sup>+</sup> (100), 409 [C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> – H]<sup>+</sup> (100). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.45 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 2.54 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 4.71 – 4.79 (м, 8 H, 4 CH<sub>2</sub>); 6.93 (дд, 1 H, C(6)H, J=8.0, J=0.9); 7.11 (дд, 1 H, C(6')H, J=8.0, J=1.1); 7.31 – 7.35 (м, 2 H, C(5')H, C(2')H); 7.48 (т, 1 H, C(4)H, J=7.6); 7.61 (т, 1 H, C(5)H, J=7.7); 7.74 (д, 1 H, C(3')H, J=8.0); 7.82 (дд, 1 H, C(3)H, J=7.8, J=1.5); 8.11 (с, 2 H, 2 CH<sub>имидазола</sub>); 9.23 (с, 1 H, NH).

**2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил-6*H*-индол[2,3-  
b]хиноксалин-6-илацетат (7с)**

Смесь 44.10 г (0.3 моль) изатина, 32.40 г (0.3 моль) *o*-фенилендиамина и 200 мл диоксана кипятили в течение 30 минут, после чего охлаждали и фильтровали выпавший осадок. Технический 6*H*-индол[2,3-*b*]хиноксалин перекристаллизовывали из ледяной уксусной кислоты.

К 10 г (46 ммоль) 6*H*-индол[2,3-*b*]хиноксалина добавляли 100 мл ДМФА и 8 г (58 ммоль) поташа и смесь нагревали при 80 °С в течение 30 минут, после чего добавляли 7 мл (50 ммоль) бутилхлорацетата. Реакционную массу нагревали при 130 °С в течение 4 часов, после чего охлаждали и выливали в 300 мл воды. Выпавший осадок бутилового эфира 6*H*-индол[2,3-*b*]хиноксалин-6-илуксусной кислоты отфильтровывали и подвергали щелочному гидролизу (добавляли 400 мл воды, 2 г NaOH и кипятили смесь в течение 3 часов, после чего подкисляли 10 % HCl и отфильтровывали выпавший осадок 6*H*-индол[2,3-*b*]хиноксалин-6-илуксусной кислоты).

Смесь 2.00 г (7 ммоль) 6*H*-индол[2,3-*b*]хиноксалин-6-илуксусной кислоты, 1.23 г (7 ммоль) 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанола, 1.49 г (7 ммоль) DCC, 0.10 г (0.83 ммоль) *N,N*-диметиламинопиридина и 40 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> перемешивали при 25 °С в течение 10 часов. Образовавшийся осадок дициклогексилмочевины отфильтровывали, растворитель отгоняли на роторном испарителе. Полученный технический продукт очищали колоночной хроматографией на (силикагель 60 Merck), элюент – толуол : ацетон : этиловый спирт в соотношении 10:3:2 (V/V).

Оранжевый порошок, выход 61 %. Т.пл. 163-164 °С. R<sub>f</sub> = 0.75. ИК-спектр (K Br), ν/см<sup>-1</sup>: 3125 – 2943 (C–H); 1751 (C=O<sub>эфир</sub>); 1603, 1586, 1468 (C=C, C=N); 1526 (NO<sub>2</sub>). Масс-спектр (электроспрей), *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 431 [M+H]<sup>+</sup> (100), 304 [C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> – H]<sup>+</sup> (70), 232 [C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub> – H]<sup>+</sup> (7). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 2.32 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 4.51 (т, 2 H, C(3a)H<sub>2</sub>, J=5.0); 4.57 (т, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J=5.0); 5.36 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 7.45 (т, 1 H, C(9)H, J=7.5); 7.69



(д, 1 Н, C(7)Н, J=8.1); 7.75 – 7.78 (м, 2 Н, C(2)Н, C(8)Н); 7.85 (т, 1 Н, C(3)Н, J=8.4); 7.91 (с, 1 Н, C(1b)Н); 8.10 (д, 1 Н, C(1)Н, J=8.4); 8.29 (д, 1 Н, C(4)Н, J=8.3); 8.40 (д, 1 Н, C(10)Н, J=7.7). ЯМР <sup>13</sup>С (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 13.81, 42.37, 44.61, 63.63, 110.54, 118.72, 121.61, 122.21, 126.51, 127.48, 129.14, 129.25, 131.46, 133.03, 138.34, 139.03, 139.51, 139.69, 144.17, 144.85, 151.55, 168.10. Найдено (%): С, 61.72; Н, 4.06; N, 19.30. C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено (%): С, 61.39; Н, 4.22; N, 19.53.

### Общий метод синтеза соединений **8, 9, 10b-d**

3.2 ммоль соответствующей акридонкарбоновой кислоты и 3.2 ммоль соответствующего спирта суспендировали в 20 мл дихлорметана (ДМФА в случае продуктов **10b** и **10d**). К смеси прибавляли раствор 0,66 г (3.2 ммоль) *N,N*-дициклогексилкарбодиимида в 5 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (ДМФА в случае продуктов **10b** и **10d**) и 0,05 г (0,4 ммоль) *N,N*-диметиламинопиридина и смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Выпавший осадок фильтровали, промывали дихлорметаном (3x10 мл), фильтрат упаривали. Полученный технический продукт очищали колоночной хроматографией, элюент – толуол : ацетон : этиловый спирт в соотношении 10:3:2 (V/V). (При синтезе продуктов **10b** и **10d** выпавший осадок *N,N'*-дициклогексилмочевины отфильтровывали, промывали ДМФА (3x3 мл), фильтрат выливали в 100 мл воды). Образовавшийся осадок отфильтровывали и очищали колоночной хроматографией, элюент дихлорметан : метанол в объемных соотношениях 95 : 5).

### Фуран-2-илметил-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (**8a**)

Бледно-желтый порошок, выход 90 %. Т.пл. 181-182 °С. R<sub>f</sub> = 0.68. ИК-спектр (KBr), ν/см<sup>-1</sup>: 3119 – 2863 (C–H); 1744 (C=O<sub>эфир</sub>); 1632 (C=O<sub>акрид</sub>); 1607, 1487, 1464 (C=C<sub>аром</sub>) [118]. УФ-спектр (MeOH), λ<sub>max</sub> / нм (lg ε): 385 (0.379), 370 (0.339), 244 (1.864), 203 (1.038). Масс-спектр (электроспрей), *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 335 [M + 2H]<sup>+</sup> (100), 254 [C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> (28), 208 [C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO – H]<sup>+</sup> (100). ЯМР <sup>1</sup>Н (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 5.23 (с, 2 Н, C(2a)H<sub>2</sub>); 5.50 (с, 2 Н, C(1a)H<sub>2</sub>); 6.49 (дд, 1 Н, C(2b)Н, J=3.3, J=1.9); 6.57 (д, 1 Н, C(1b)Н, J=3.2); 7.36

(т, 2 Н, C(2)H, C(7)H, J=7.9); 7.64 (д, 2 Н, C(4)H, C(5)H, J=8.7); 7.73 (д, 1 Н, C(3b)H, J=1.9); 7.79 (т, 2 Н, C(3)H, C(6)H, J=8.7); 8.35 (д, 2 Н, C(1)H, C(8)H, J=7.9). Найдено (%): С, 72.41; Н, 4.59; N, 4.33. C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено (%): С, 72.06; Н, 4.54; N, 4.20.

**Фуран-2-илметил-(2-метил-9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (8b)**

Бледно-желтый порошок, выход 87 %. Т.пл. 166-167 °С. R<sub>f</sub> = 0.69. ИК-спектр (KBr), ν/см<sup>-1</sup>: 3126 – 2852 (C–H); 1742 (C=O<sub>эфир</sub>); 1634 (C=O<sub>акрид</sub>); 1618, 1595, 1487, 1460 (C=C<sub>аром</sub>) [118]. УФ-спектр (MeOH), λ<sub>max</sub> / нм (lg ε): 392 (0.314), 375 (0.274), 242 (1.619), 205 (1.038). Масс-спектр (электроспрей), m/z (I<sub>отн</sub> (%)): 348 [M + H]<sup>+</sup> (100); 268 [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> (56); 222 [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO]<sup>+</sup> (91). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 2.45 (с, 3 Н, CH<sub>3</sub>); 5.23 (с, 2 Н, C(2a)H<sub>2</sub>); 5.49 (с, 2 Н, C(1a)H<sub>2</sub>); 6.50 (дд, 1 Н, C(2b)H, J=3.3, J=1.8); 6.57 (д, 1 Н, C(1b)H, J=3.0); 7.35 (т, 1 Н, C(7)H, J=7.3); 7.56 (д, 1 Н, C(4)H, J=8.8); 7.61 – 7.64 (м, 2 Н, C(3)H, C(5)H); 7.74 (д, 1 Н, C(3b)H, J=1.7); 7.78 (т, 1 Н, C(6)H, J=7.8); 8.15 (с, 1 Н, C(1)H); 8.35 (д, 1 Н, C(8)H, J=8.0). Найдено (%): С, 72.88; Н, 4.82; N, 3.96. C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено (%): С, 72.61; Н, 4.93; N, 4.03.

**Фуран-2-илметил-(2-метокси-9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (8с)**

Желтый порошок, выход 83 %. Т.пл. 141-142 °С. R<sub>f</sub> = 0.80. ИК-спектр (KBr), ν/см<sup>-1</sup>: 3116 – 2852 (C–H); 1739 (C=O<sub>эфир</sub>); 1635 (C=O<sub>акрид</sub>); 1602, 1483, 1465 (C=C). Масс-спектр (электроспрей), m/z (I<sub>отн</sub> (%)): 364 [M + H]<sup>+</sup> (100); 238 [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> – H]<sup>+</sup> (24); 226 [C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> – H]<sup>+</sup> (27). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 3.89 (с, 3 Н, OCH<sub>3</sub>); 5.23 (с, 2 Н, C(2a)H<sub>2</sub>); 5.51 (с, 2 Н, C(1a)H<sub>2</sub>); 6.50 (дд, 1 Н, C(2b)H, J=3.1, J=1.8); 6.57 (д, 1 Н, C(1b)H, J=3.1); 7.34 (т, 1 Н, C(7)H, J=7.3); 7.44 (дд, 1 Н, C(3)H, J=9.4, J=3.1); 7.62 – 7.65 (м, 2 Н, C(4)H, C(5)H); 7.74 (д, 1 Н, C(3b)H, J=1.8); 7.76 – 7.79 (м, 2 Н, C(1)H, C(6)H); 8.36 (д, 1 Н, C(8)H, J=8.1). Найдено (%): С, 69.07; Н, 4.63; N, 3.79. C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено (%): С, 69.41; Н, 4.72; N, 3.85.

**Фуран-2-илметил-(3-нитро-9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (8d)**

Коричневый порошок, выход 80 %. Т.пл. 162-163 °С. R<sub>f</sub> = 0.89. ИК-спектр (KBr), ν/см<sup>-1</sup>: 3107 – 2855 (C–H); 1730 (C=O<sub>эфир</sub>); 1642 (C=O<sub>акрид</sub>); 1532

(NO<sub>2</sub>) ; 1603, 1485, 1462 (C=C<sub>аром</sub>). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 379 [M + H]<sup>+</sup> (100); 253 [C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> – H]<sup>+</sup> (95). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 5.26 (с, 2H, C(2a)H<sub>2</sub>); 5.67 (с, 2H, C(1a)H<sub>2</sub>); 6.48 (дд, 1 H, C(2b)H, J=3.3, J=1.8); 6.58 (д, 1 H, C(1b)H, J=2.9); 7.45 (т, 1 H, C(7)H, J=7.4); 7.70 – 7.73 (м, 2 H, C(5)H, C(3b)H); 7.88 (ддд, 1 H, C(6)H, J=8.8, J=7.0, J=1.7); 8.09 (дд, 1H, C(2)H, J=8.7, J=1.9); 8.38 (д, 1H, C(8)H, J=8.0); 8.49 (д, 1H, C(4)H, J=1.8); 8.57 (д, 1H, C(1)H, J=8.6).

**Фуран-2-илметил-(4-фтор-9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (8e)**

Коричневый порошок, выход 85 %. Т.пл. 151-152 °С. R<sub>f</sub> = 0.84. ИК-спектр (KBr) ν, см<sup>-1</sup>: 3108 – 2855 (C–H); 1744 (C=O<sub>эфир</sub>); 1638 (C=O<sub>акрид</sub>); 1603, 1499, 1463 (C=C<sub>аром</sub>) [117]. Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 352 [M+H]<sup>+</sup> (75), 272 [C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>FNO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> (31), 226 [C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>FNO – H]<sup>+</sup> (100). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 5.27 (с, 2H, C(2a)H<sub>2</sub>); 5.30 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 6.50 (т, 1 H, C(2b)H, J = 3.0, J = 1.8); 6.60 (д, 1 H, C(1b)H, J = 2.9); 7.31 – 7.35 (м, 1H, C(2)H); 7.39 (т, 1 H, C(7)H, J = 7.4); 7.61 (д, 1H, C(5)H, J = 8.8); 7.67 (дд, 1H, C(3)H, J = 15.3, J = 7.8); 7.73 (с, 1H, C(3b)H); 7.81 (т, 1H, C(6)H, J = 7.8); 8.15 (д, 1 H, C(1)H, J = 8.1); 8.28 (д, 1 H, C(8)H, J = 8.1) [117].

**Фуран-2-илметил-(2-фтор-9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (8f)**

Желтый порошок, выход 83 %. Т.пл. 179-180 °С. R<sub>f</sub> = 0.81. ИК-спектр (KBr) ν, см<sup>-1</sup>: 3120 – 2856 (C–H); 1744 (C=O<sub>эфир</sub>); 1623 (C=O<sub>акрид</sub>); 1603, 1493, 1470 (C=C<sub>аром</sub>) [117]. Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 352 [M+H]<sup>+</sup> (100), 272 [C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>FNO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> (20), 226 [C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>FNO – H]<sup>+</sup> (84). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 5.22 (с, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>); 5.52 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 6.49 (т, 1 H, C(2b)H, J = 3.1, J = 1.8); 6.56 (д, 1H, C(1b)H, J = 3.1); 7.38 (т, 1H, C(7)H, J = 7.4); 7.64 (д, 1H, C(4)H, J = 8.8); 7.71 – 7.77 (м, 3H, C(3)H, C(5)H, C(3b)H); 7.81(т, 1H, C(6)H, J = 7.9); 7.99 (дд, 1H, C(1)H, J = 8.7, J = 2.8); 8.34 (д, 1H, C(8)H, J = 7.9) [117].

**Фуран-2-илметил-(2-фтор-6-нитро-9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (8g)**

Темно-оранжевый порошок, выход 74 %. Т.пл. 153-154 °С. R<sub>f</sub> = 0.86. ИК-спектр (KBr) ν, см<sup>-1</sup>: 3103 – 2857 (C–H); 1728 (C=O<sub>эфир</sub>); 1651 (C=O<sub>акрид</sub>);

1534 (NO<sub>2</sub>); 1611, 1483, 1462 (C=C<sub>аром</sub>) [117]. Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 397 [M+H]<sup>+</sup> (64), 271 [C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> – H]<sup>+</sup> (100). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 5.24 (с, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>); 5.67 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 6.47 (т, 1 H, C(2b)H, J = 3.3, J = 1.5); 6.56 (д, 1 H, C(1b)H, J = 3.3); 7.69 (с, 1 H, C(3b)H); 7.78 – 7.82 (м, 2 H, C(3)H, C(4)H); 7.98 (д, 1 H, C(1)H, J = 8.4); 8.05 (д, 1 H, C(7)H, J = 8.8); 8.47 (с, 1 H, C(5)H); 8.51 (д, 1 H, C(8)H, J = 8.4) [117].

#### **Фуран-2-илметил-(3-метокси-9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (8h)**

Бледно-желтый порошок, выход 81 %. Т.пл. 161-162 °С. R<sub>f</sub> = 0.80. ИК-спектр (KBr) ν, см<sup>-1</sup>: 3121 – 2854 (C–H); 1737 (C=O<sub>эфир</sub>); 1640 (C=O<sub>акрид</sub>); 1603, 1491, 1472 (C=C). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 364 [M + H]<sup>+</sup> (100). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 3.88 (с, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 5.24 (с, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>); 5.49 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 6.48 (дд, 1 H, C(2b)H, J=3.2, J=1.8); 6.56 (д, 1 H, C(1b)H, J=3.2); 6.92 (д, 1 H, C(4)H, J=2.2); 6.97 (дд, 1 H, C(2)H, J=8.9, J=2.2); 7.34 (т, 1 H, C(7)H, J=7.4); 7.61 (д, 1 H, C(5)H, J=8.6); 7.71 (д, 1 H, C(3b)H, J=1.8); 7.75 (ддд, 1 H, C(6)H, J=8.7, J=6.9, J=1.8); 8.27 (д, 1 H, C(1)H, J=8.8); 8.32 (дд, 1 H, C(8)H, J=8.0, J=1.6). Найдено (%): С, 69.58; Н, 4.60; N, 3.93. С<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено (%): С, 69.41; Н, 4.72; N, 3.85.

#### **Тетрагидрофуран-2-илметил-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (9a)**

Бледно-желтый порошок, выход 77 %. Т.пл. = 147-148 °С. R<sub>f</sub> = 0.55. ИК-спектр (KBr), ν/см<sup>-1</sup>: 3082 – 2868 (C–H); 1750 (C=O<sub>эфир</sub>); 1626 (C=O<sub>акрид</sub>); 1609, 1595, 1495, 1460 (C=C<sub>аром</sub>); 1068 (C–O–C). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 338 [M + H]<sup>+</sup> (100), 254 [C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> (100), 208 [C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO – H]<sup>+</sup> (17). УФ-спектр (MeOH), λ<sub>max</sub> / нм (lg ε): 385 (0.692), 368 (0.600), 243 (2.562), 205 (1.135) [118]. ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.46 – 1.52 (м, 1 H, C(2b)H); 1.66 – 1.76 (м, 2 H, C(2b)H, C(3b)H); 1.83 – 1.89 (м, 1 H, C(3b)H); 3.58 – 3.60 (м, 2 H, C(4b)H<sub>2</sub>); 4.02 – 4.06 (м, 1 H, C(1b)H); 4.10 – 4.13 (м, 1 H, C(2a)H); 4.18 – 4.20 (м, 1 H, C(2a)H); 5.48 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 7.38 (т, 2 H, C(2)H, C(7)H, J=7.4); 7.68 (д, 2 H, C(4)H, C(5)H, J=8.6); 7.82 (ддд, 2 H, C(3)H, C(6)H, J=8.7, J=7.0, J=1.7); 8.37 (дд, 2 H, C(1)H, C(8)H, J=7.9, J=1.7). Найдено (%): С, 70.87; Н, 5.81; N, 4.19. С<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено (%): С, 71.20; Н, 5.68; N, 4.15.

### **Тетрагидрофуран-2-илметил-(2-метил-9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (9b)**

Бледно-желтый порошок, выход 83 %. Т.пл. 166-167 °С.  $R_f = 0.61$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3079 – 2862 (C–H); 1753 (C=O<sub>эфир</sub>); 1632 (C=O<sub>акрид</sub>); 1616, 1593, 1504, 1487 (C=C<sub>аром</sub>); 1072 (C–O–C). УФ-спектр (MeOH),  $\lambda_{\text{max}} / \text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 392 (0.681), 240 (2.515), 206 (1.195). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 352 [M + H]<sup>+</sup> (100), 268 [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> (100), 222 [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO – H]<sup>+</sup> (19) [118]. ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.46 – 1.51 (м, 1 H, C(2b)H); 1.65 – 1.76 (м, 2 H, C(2b)H, C(3b)H); 1.83 – 1.89 (м, 1 H, C(3b)H); 2.45 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 3.58 – 3.60 (м, 2 H, C(4b)H<sub>2</sub>); 4.02 – 4.06 (м, 1 H, C(1b)H); 4.09 – 4.12 (м, 1 H, C(2a)H); 4.17 – 4.19 (м, 1 H, C(2a)H); 5.46 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 7.35 (т, 1 H, C(7)H, J=7.5); 7.60 (д, 1 H, C(4)H, J=8.7); 7.65 – 7.67 (м, 2 H, C(3)H, C(5)H); 7.80 (т, 1 H, C(6)H, J=7.8); 8.15 (с, 1 H, C(1)H); 8.36 (дд, 1 H, C(8)H, J=7.9, J=1.5). Найдено (%): C, 71.95; H, 6.17; N, 3.90. C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено (%): C, 71.78; H, 6.02; N, 3.99.

### **Тетрагидрофуран-2-илметил-(4-метил-9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (9с)**

Бледно-желтый порошок, выход 80 %. Т.пл. 89-90 °С.  $R_f = 0.81$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3064 – 2857 (C–H); 1757 (C=O<sub>эфир</sub>); 1640 (C=O<sub>акрид</sub>); 1603, 1593, 1489 (C=C<sub>аром</sub>); 1080 (C–O–C). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 352 [M + H]<sup>+</sup> (100), 268 [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> (79), 222 [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO – H]<sup>+</sup> (80). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.38 – 1.44 (м, 1 H, C(2b)H); 1.71 – 1.77 (м, 2 H, C(2b)H, C(3b)H); 1.79 – 1.85 (м, 1 H, C(3b)H); 2.61 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 3.58 – 3.66 (м, 2 H, C(4b)H<sub>2</sub>); 3.90 – 3.94 (м, 1 H, C(1b)H); 4.01 – 4.04 (м, 1 H, C(2a)H); 4.07 – 4.09 (м, 1 H, C(2a)H); 5.23 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 7.28 – 7.34 (м, 2 H, C(2)H, C(7)H); 7.56 (д, 1 H, C(5)H, J=8.6); 7.64 (д, 1 H, C(3)H, J=7.1); 7.77 (т, 1 H, C(6)H, J=7.8); 8.16 (д, 1 H, C(1)H, J=7.4); 8.22 (д, 1 H, C(8)H, J=8.0).

**Тетрагидрофуран-2-илметил-(2-метокси-9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (9d)**

Желтый порошок, выход 85 %. Т.пл. 114-115 °С.  $R_f = 0.79$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3074 – 2849 (C–H); 1747 (C=O<sub>эфир</sub>); 1626 (C=O<sub>акрид</sub>); 1595, 1504, 1467 (C=C<sub>аром</sub>); 1070 (C–O–C). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 368  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (100), 284  $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_4 + \text{H}]^+$  (100), 238  $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2 - \text{H}]^+$  (52). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.44 – 1.50 (м, 1 H, C(2b)H); 1.65 – 1.75 (м, 2 H, C(2b)H, C(3b)H); 1.82 – 1.88 (м, 1 H, C(3b)H); 3.56 – 3.59 (м, 2 H, C(4b)H<sub>2</sub>); 3.88 (с, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 4.01 – 4.05 (м, 1 H, C(1b)H); 4.08 – 4.11 (м, 1 H, C(2a)H); 4.15 – 4.18 (м, 1 H, C(2a)H); 5.47 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 7.34 (т, 1 H, C(7)H, J=7.4); 7.46 (дд, 1 H, C(3)H, J=9.4, J=3.1); 7.64 – 7.67 (м, 2 H, C(4)H, C(5)H); 7.76 – 7.80 (м, 2 H, C(1)H, C(6)H); 8.35 (д, 1 H, C(8)H, J=8.0). Найдено (%): C, 68.30; H, 5.58; N, 3.71. C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено (%): C, 68.65; H, 5.76; N, 3.81.

**Тетрагидрофуран-2-илметил-(3-метокси-9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (9e)**

Белый порошок, выход 83 %. Т.пл. 84-85 °С.  $R_f = 0.79$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3075 – 2851 (C–H); 1748 (C=O<sub>эфир</sub>); 1630 (C=O<sub>акрид</sub>); 1591, 1500, 1481 (C=C<sub>аром</sub>); 1075 (C–O–C). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 368  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (100), 284  $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_4 + \text{H}]^+$  (100), 238  $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2 - \text{H}]^+$  (19). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.45 – 1.51 (м, 1 H, C(2b)H); 1.66 – 1.76 (м, 2 H, C(2b)H, C(3b)H); 1.83 – 1.89 (м, 1 H, C(3b)H); 3.57 – 3.60 (м, 2 H, C(4b)H<sub>2</sub>); 3.94 (с, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 4.02 – 4.06 (м, 1 H, C(1b)H); 4.12 – 4.15 (м, 1 H, C(2a)H); 4.18 – 4.20 (м, 1 H, C(2a)H); 5.47 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 6.97 – 6.99 (м, 2 H, C(2)H, C(4)H); 7.35 (т, 1 H, C(7)H, J=7.4); 7.64 (д, 1 H, C(5)H, J=8.6); 7.78 (ддд, 1 H, C(6)H, J=8.7, J=7.0, J=1.7); 8.28 (д, 1 H, C(1)H, J=8.9); 8.33 (дд, 1 H, C(8)H, J=7.8, J=1.6). Найдено (%): C, 68.94; H, 5.88; N, 3.68. C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено (%): C, 68.65; H, 5.76; N, 3.81.

**Тетрагидрофуран-2-илметил-(3-нитро-9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (9f)**

Коричневый порошок, выход 78 %. Т.пл. 140-141 °С.  $R_f = 0.83$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3081 – 2872 (C–H); 1761 (C=O<sub>эфир</sub>); 1629 (C=O<sub>акрид</sub>); 1518 (NO<sub>2</sub>); 1617, 1589, 1491 (C=C<sub>аром</sub>); 1069 (C–O–C). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 383 [M + H]<sup>+</sup> (100), 299 [C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + H]<sup>+</sup> (94), 253 [C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> (63). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.46 – 1.52 (м, 1 H, C(2b)H); 1.67 – 1.76 (м, 2 H, C(2b)H, C(3b)H); 1.84 – 1.89 (м, 1 H, C(3b)H); 3.59 (т, 2 H, C(4b)H<sub>2</sub>, J=6.8); 4.01 – 4.05 (м, 1 H, C(1b)H); 4.13 – 4.15 (м, 1 H, C(2a)H); 4.19 – 4.21 (м, 1 H, C(2a)H); 5.63 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 7.44 (ддд, 1 H, C(7)H, J=7.9, J=7.0, J=0.8); 7.73 (д, 1 H, C(5)H, J=8.7); 7.88 (ддд, 1 H, C(6)H, J=8.8, J=7.0, J=1.8); 8.07 (дд, 1 H, C(2)H, J=8.8, J=2.0); 8.35 (дд, 1 H, C(8)H, J=8.0, J=1.6); 8.50 (д, 1 H, C(4)H, J=1.8); 8.54 (д, 1 H, C(1)H, J=8.7). Найдено (%): С, 62.56; Н, 4.90; N, 7.52. C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено (%): С, 62.82; Н, 4.74; N, 7.33.

**Тетрагидрофуран-2-илметил-(4-фтор-9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (9g)**

Желтый порошок, выход 82 %. Т.пл. 142-143 °С.  $R_f = 0.80$ . ИК-спектр (KBr)  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3071 – 2847 (C–H); 1750 (C=O<sub>эфир</sub>); 1640 (C=O<sub>акрид</sub>); 1601, 1498, 1461 (C=C<sub>аром</sub>), 1084 (C–O–C) [117]. Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 356 [M+H]<sup>+</sup> (100), 272 [C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>FNO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> (81), 226 [C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>FNO – H]<sup>+</sup> (20). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.53 – 1.59 (м, 1 H, C(2b)H); 1.73 – 1.78 (м, 2 H, C(2b)H, C(3b)H); 1.89 – 1.95 (м, 1 H, C(3b)H); 3.61 – 3.69 (м, 2 H, C(4b)H<sub>2</sub>); 4.06 – 4.09 (м, 1 H, C(1b)H); 4.14 – 4.17 (м, 1 H, C(2a)H); 4.24 (д, 1 H, C(2a)H, J=11.5); 5.28 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 7.32 – 7.35 (м, 1 H, C(2)H); 7.39 (т, 1 H, C(7)H, J=7.4); 7.62 (д, 1 H, C(5)H, J=8.6); 7.69 (дд, 1 H, C(3)H, J=15.1, J=7.8); 7.82 (т, 1 H, C(6)H, J=7.5); 8.15 (д, 1 H, C(1)H, J=7.7); 8.29 (д, 1 H, C(8)H, J=7.9) [117]. Найдено (%): С, 67.73; Н, 4.95; N, 4.05. C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>4</sub>. Вычислено (%): С, 67.60; Н, 5.11; N, 3.94.

**Тетрагидрофуран-2-илметил-(2-фтор-9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (9h)**

Бледно-желтый порошок, выход 77 %. Т.пл. 147-148 °С.  $R_f = 0.79$ . ИК-спектр (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3070 – 2855 (C–H); 1751 (C=O<sub>эфир</sub>); 1627 (C=O<sub>акрид</sub>); 1603, 1493, 1466 (C=C<sub>аром</sub>), 1074 (C–O–C) [117]. Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 356 [M+H]<sup>+</sup> (100), 272 [C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>FNO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> (94), 226 [C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>FNO – H]<sup>+</sup> (35). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.44 – 1.50 (м, 1 H, C(2b)H); 1.67 – 1.75 (м, 2 H, C(2b)H, C(3b)H); 1.82 – 1.88 (м, 1 H, C(3b)H); 3.55 – 3.60 (м, 2 H, C(4b)H<sub>2</sub>); 4.01 – 4.05 (м, 1 H, C(1b)H); 4.08 – 4.11 (м, 1 H, C(2a)H); 4.17 (дд, 1 H, C(2a)H, J=11.5, J=3.6); 5.49 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 7.37 (т, 1 H, C(7)H, J=7.6); 7.66 (д, 1 H, C(4)H, J=8.6); 7.71 – 7.78 (м, 2 H, C(3)H, C(5)H); 7.82 (т, 1 H, C(6)H, J=7.6); 7.98 (дд, 1 H, C(1)H, J=8.6, J=2.6); 8.33 (д, 1 H, C(8)H, J=8.1) [117]. Найдено (%): C, 67.37; H, 4.91; N, 4.09. C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>4</sub>. Вычислено (%): C, 67.60; H, 5.11; N, 3.94.

**Тетрагидрофуран-2-илметил-9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбоксилат (10b)**

Желтый порошок, выход 43 %. Т.пл. 85-86 °С.  $R_f = 0.84$ . ИК-спектр (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3296 (N–H); 3051 – 2857 (C–H); 1692 (C=O<sub>эфир</sub>); 1638 (C=O<sub>акрид</sub>); 1614, 1595, 1518 (C=C<sub>аром</sub>); 1074 (C–O–C). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 324 [M+H]<sup>+</sup> (94), 240 [C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> (100), 222 [C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> + H – H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (93). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.71 – 1.77 (м, 1 H, C(2b)H); 1.85 – 1.95 (м, 2 H, C(2b)H, C(3b)H); 2.03 – 2.08 (м, 1 H, C(3b)H); 3.72 – 3.75 и 3.82 – 3.86 (оба м, 2 H, C(4b)H<sub>2</sub>); 4.25 – 4.29 (м, 1 H, C(1b)H); 4.33 – 4.36 и 4.43 – 4.45 (оба м, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 7.34 (ддд, 1 H, C(7)H, J=8.0, J=5.4, J=2.6); 7.38 (т, 1 H, C(2)H, J=7.7); 7.77 – 7.80 (м, 2 H, C(5)H, C(6)H); 8.23 (д, 1 H, C(3)H, J=7.9); 8.42 (дд, 1 H, C(8)H, J=7.5, J=1.7); 8.55 (д, 1 H, C(1)H, J=8.0); 11.53 (с, 1 H, NH).

**(5-нитрофуран-2-ил)метил-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (10с)**

Темно-желтый порошок, выход 69 %. Т.пл. 194-195 °С.  $R_f = 0.66$ . ИК-спектр (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3140 – 2854 (C–H); 1740 (C=O<sub>эфир</sub>); 1636 (C=O<sub>акрид</sub>); 1535



(NO<sub>2</sub>); 1605, 1489, 1460 (C=C<sub>аром</sub>). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I$  отн (%)): 377 [M – H]<sup>+</sup> (94), 252 [C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> – H]<sup>+</sup> (23), 234 [C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> – H – H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (100); 208 [C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO – H]<sup>+</sup> (14). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 5.37 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 5.56 (с, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>); 6.97 (д, 1 H, C(1b)H, J=3.7); 7.37 (т, 2 H, C(2)H, C(7)H, J=7.4); 7.67 (д, 2 H, C(4)H, C(5)H, J=8.7); 7.71 (д, 1 H, C(2b)H, J=3.8); 7.79 (ддд, 2 H, C(3)H, C(6)H, J=8.7, J=7.0, J=1.7); 8.35 (дд, 2 H, C(1)H, C(8)H, J=8.0, J=1.6). Найдено (%): C, 63.17; H, 3.82; N, 7.25. C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено (%): C, 63.49; H, 3.73; N, 7.40.

**(5-нитрофуран-2-ил)метил-9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбоксилат (10d)**

Желтый порошок, выход 41 %. Т.пл. 198-199 °С. R<sub>f</sub> = 0.74. ИК-спектр (KBr) ν, см<sup>-1</sup>: 3273 (N–H); 3167 – 2849 (C–H); 1699 (C=O<sub>эфир</sub>); 1618 (C=O<sub>акрид</sub>); 1522 (NO<sub>2</sub>); 1595, 1504, 1439 (C=C<sub>аром</sub>). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I$  отн (%)): 365 [M+H]<sup>+</sup> (100), 240 [C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> (61), 222 [C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> + H – H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (96). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 5.59 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 7.12 (д, 1 H, C(1b)H, J=3.8); 7.35 – 7.40 (м, 2 H, C(2)H, C(7)H); 7.74 (д, 1 H, C(2b)H, J=3.8); 7.80 (ддд, 1 H, C(6)H, J=8.4, J=6.9, J=1.5); 7.87 (д, 1 H, C(5)H, J=8.1); 8.24 (дд, 1 H, C(3)H, J=8.1, J=1.5); 8.46 (дд, 1 H, C(8)H, J=7.6, J=1.7); 8.59 (дд, 1 H, C(1)H, J=7.9, J=1.6); 11.51 (с, 1 H, NH).

**Фуран-2-илметил-9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбоксилат (10a)**

Смесь 2 г (8.4 ммоль) 4-КА и 7 мл тионилхлорида кипятили в течение 3-х часов, избыток SOCl<sub>2</sub> отгоняли при пониженном давлении. Полученный продукт коричневого цвета использовали без дополнительной очистки в дальнейшем синтезе.

К смеси 4 мл (0.046 моль) фурфуроливого спирта и 0.6 мл (7.4 ммоль) пиридина порционно прибавляли 0.5 г (1.9 ммоль) хлорангидрида 4-КА. Смесь выдерживали при 25 °С в течение часа, затем выливали в воду (30 мл). Выпавший осадок фильтровали, обрабатывали содой, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из хлороформа.

Желтый порошок, выход 70 %. Т.пл. 152-153 °С.  $R_f = 0.76$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3281 (N–H); 3127 – 2857 (C–H); 1692 (C=O<sub>эфир</sub>); 1618 (C=O<sub>акрид</sub>); 1597, 1524, 1497, 1439 (C=C<sub>аром</sub>) [118]. Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 320  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (100), 240  $[\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_3 + \text{H}]^+$  (6), 222  $[\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_2 - \text{H}]^+$  (24). УФ-спектр (MeOH),  $\lambda_{\text{max}} / \text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 399 (0.487), 293 (0.361), 245 (1.720), 213 (1.071). ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 5.48 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 6.54 (д, 1 H, C(2b)H, J=1.7); 6.71 (д, 1 H, C(1b)H, J=2.7); 7.34 – 7.38 (м, 2 H, C(2)H, C(7)H); 7.77 – 7.81 (м, 2 H, C(3b)H, C(6)H); 7.86 (д, 1 H, C(5)H, J=8.3); 8.24 (д, 1 H, C(3)H, J=7.7); 8.40 (д, 1 H, C(8)H, J=7.5); 8.57 (д, 1 H, C(1)H, J=7.9); 11.60 (с, 1 H, NH). Найдено (%): C, 71.89; H, 4.24; N, 4.30.  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ . Вычислено (%): C, 71.47; H, 4.10; N, 4.39.

### Общий метод синтеза соединений 11, 13, 14

3.2 ммоль соответствующей акридонкарбоновой кислоты и 3.2 ммоль соответствующего амина растворяли в 20 мл диметилформаида. К смеси прибавляли раствор 0.66 г (3.2 ммоль) DCC в 6 мл ДМФА и 0.07 мл (0,4 ммоль) *N,N*-диизопропилэтиламина и смесь перемешивали при 25 °С в течение 10-11 часов. Образовавшийся осадок дициклогексилмочевины фильтровали, промывали ДМФА (3x3 мл), фильтрат выливали в воду (50 мл). Выпавший осадок отфильтровывали и промывали горячим хлороформом (3 x 25 мл).

### 2-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)-*N*-(1,3-тиазол-2-ил)ацетамид (11a)

Бледно-желтый порошок, выход 94 %. Т.пл. 320-321 °С.  $R_f = 0.63$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3329 (N–H); 3162 – 2855 (C–H); 1692 (C=O<sub>амид</sub>); 1626 (C=O<sub>акрид</sub>); 1609, 1595, 1570, 1493, 1458, 1383 (C=C<sub>акрид</sub>, тиазол. кольцо). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 336  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (100), 236  $[\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_2 - \text{H}]^+$  (100), 210  $[\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO} + \text{H}]^+$  (21), 196  $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO} + \text{H}]^+$  (10). ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 5.55 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 7.27 (д, 1 H, C(2b)H, J=3.5); 7.37 (т, 2 H, C(2)H, C(7)H, J=7.5); 7.54 (д, 1 H, C(1b)H, J=3.7); 7.69 (д, 2 H, C(4)H, C(5)H, J=8.7); 7.83 (т, 2 H, C(3)H, C(6)H, J=7.8); 8.38 (д, 2 H, C(1)H, C(8)H, J=8.0); 12.75 (с, 1 H, NH). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMCO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 48.35,

113.97, 115.69, 121.61, 121.63, 126.63, 134.28, 137.79, 142.38, 157.52, 166.27, 176.72. Найдено (%): С, 64.61; Н, 3.84; N, 12.37.  $C_{18}H_{13}N_3O_2S$ . Вычислено (%): С, 64.46; Н, 3.91; N, 12.53.

**2-(2-метил-9-оксоакридин-10(9H)-ил)-N-(1,3-тиазол-2-ил)ацетамид (11b)**

Бледно-желтый порошок, выход 92 %. Т.пл. 286-287 °С.  $R_f = 0.64$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 3333 (N–H); 3171 – 2853 (C–H); 1690 (C=O<sub>амид</sub>); 1634 (C=O<sub>акрид</sub>); 1610, 1595, 1574, 1491, 1460, 1375 (C=C<sub>акрид</sub>, тиазол. кольцо). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 350 [M + H]<sup>+</sup> (100), 250 [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> - H]<sup>+</sup> (100), 224 [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO + H]<sup>+</sup> (15). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.45 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 5.53 (с, 2 H, CH<sub>2</sub>); 7.27 (д, 1 H, C(2b)H, J=3.5); 7.35 (т, 1 H, C(7)H, J=7.4); 7.54 (д, 1 H, C(1b)H, J=3.5); 7.61 (д, 1 H, C(4)H, J=8.8); 7.65 – 7.68 (м, 2 H, C(3)H, C(5)H); 7.80 (т, 1 H, C(6)H, J=7.8); 8.17 (с, 1 H, C(1)H); 8.37 (д, 1 H, C(8)H, J=8.0); 12.76 (с, 1 H, NH). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 20.22, 48.30, 114.01, 115.61, 115.75, 121.41, 121.50, 121.52, 125.90, 126.69, 130.91, 134.15, 135.62, 137.84, 140.55, 142.28, 157.56, 165.76, 176.59. Найдено (%): С, 65.07; Н, 4.25; N, 12.35.  $C_{19}H_{15}N_3O_2S$ . Вычислено (%): С, 65.31; Н, 4.33; N, 12.03.

**2-(4-метил-9-оксоакридин-10(9H)-ил)-N-(1,3-тиазол-2-ил)ацетамид (11c)**

Бледно-желтый порошок, выход 95 %. Т.пл. 253-254 °С.  $R_f = 0.64$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 3329 (N–H); 3164 – 2855 (C–H); 1715 (C=O<sub>амид</sub>); 1638 (C=O<sub>акрид</sub>); 1601, 1589, 1570, 1485, 1462, 1364 (C=C<sub>акрид</sub>, тиазол. кольцо). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 350 [M + H]<sup>+</sup> (100), 250 [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> - H]<sup>+</sup> (95), 224 [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO + H]<sup>+</sup> (12). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.63 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 5.33 (с, 2 H, CH<sub>2</sub>); 7.24 (д, 1 H, C(2b)H, J=3.5); 7.29 – 7.33 (м, 2 H, C(2)H, C(7)H); 7.50 (д, 1 H, C(1b)H, J=3.5); 7.57 (д, 1 H, C(5)H, J=8.6); 7.64 (д, 1 H, C(3)H, J=7.2); 7.76 (т, 1 H, C(6)H, J=7.8); 8.17 (д, 1 H, C(1)H, J=7.9); 8.22 (д, 1 H, C(8)H, J=8.0); 12.58 (с, 1 H, NH). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 21.57, 55.14, 113.90, 117.54, 122.01, 122.53, 122.85, 124.35, 125.01, 126.15, 127.02, 134.07, 137.79, 137.84, 145.08, 145.91, 157.41, 167.67, 177.93. Найдено (%): С, 65.72; Н, 4.18; N, 12.26.  $C_{19}H_{15}N_3O_2S$ . Вычислено (%): С, 65.31; Н, 4.33; N, 12.03.

### **2-(2-метокси-9-оксоакридин-10(9H)-ил)-N-(1,3-тиазол-2-ил)ацетамид (11d)**

Желтый порошок, выход 96 %. Т.пл. 278-279 °С.  $R_f = 0.66$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3327 (N–H); 3163 – 2851 (C–H); 1696 (C=O<sub>амид</sub>); 1622 (C=O<sub>акрид</sub>); 1589, 1555, 1506, 1472, 1366 (C=C<sub>акрид</sub>, тиазол. кольцо). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 366 [M + H]<sup>+</sup> (100), 266 [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> - H]<sup>+</sup> (100), 240 [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> (25), 226 [C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> (8). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 3.89 (с, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 5.54 (с, 2 H, CH<sub>2</sub>); 7.27 (д, 1 H, C(2b)H, J=3.5); 7.35 (т, 1 H, C(7)H, J=7.4); 7.49 (дд, 1 H, C(3)H, J=9.4, J=3.2); 7.54 (д, 1 H, C(1b)H, J=3.5); 7.67 – 7.70 (м, 2 H, C(4)H, C(5)H); 7.78 – 7.82 (м, 2 H, C(1)H, C(6)H); 8.38 (д, 1 H, C(8)H, J=8.1); 12.76 (с, 1 H, NH). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 48.43, 55.51, 106.22, 114.03, 115.55, 117.73, 120.86, 121.32, 122.32, 124.08, 126.65, 134.05, 137.19, 137.84, 141.98, 154.24, 157.54, 166.36, 176.18.

### **2-(3-метокси-9-оксоакридин-10(9H)-ил)-N-(1,3-тиазол-2-ил)ацетамид (11e)**

Бледно-желтый порошок, выход 94 %. Т.пл. 288-289 °С.  $R_f = 0.65$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3324 (N–H); 3156 – 2849 (C–H); 1690 (C=O<sub>амид</sub>); 1625 (C=O<sub>акрид</sub>); 1602, 1588, 1557, 1501, 1471, 1352 (C=C<sub>акрид</sub>, тиазол. кольцо). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 366 [M + H]<sup>+</sup> (100), 266 [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> - H]<sup>+</sup> (90), 240 [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> (15). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 3.90 (с, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 5.52 (с, 2 H, CH<sub>2</sub>); 6.99 – 7.03 (м, 2 H, C(2)H, C(4)H); 7.26 (д, 1 H, C(2b)H, J=3.2); 7.34 (т, 1 H, C(7)H, J=7.4); 7.53 (д, 1 H, C(1b)H, J=3.4); 7.63 (д, 1 H, C(5)H, J=8.7); 7.78 (т, 1 H, C(6)H, J=7.9); 8.30 (д, 1 H, C(1)H, J=8.9); 8.33 (д, 1 H, C(8)H, J=7.9); 12.74 (с, 1 H, NH). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 48.30, 55.79, 98.56, 110.28, 113.94, 115.45, 116.09, 121.50, 121.70, 126.49, 128.91, 133.78, 137.76, 142.50, 144.27, 157.47, 164.06, 166.30, 175.64. Найдено (%): С, 62.73; Н, 4.26; N, 11.31. C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено (%): С, 62.45; Н, 4.14; N, 11.50.

### **2-(3-нитро-9-оксоакридин-10(9H)-ил)-N-(1,3-тиазол-2-ил)ацетамид (11f)**

Светло-коричневый порошок, выход 90 %. Т.пл. 225-226 °С.  $R_f = 0.78$ . ИК-спектр (KBr)  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$  3327 (N–H); 3145 – 2851 (C–H); 1695 (C=O<sub>амид</sub>); 1626

(C=O<sub>акрид</sub>); 1607, 1571, 1486, 1464 (C=C<sub>акрид</sub>, тиазол. кольцо); 1523 (NO<sub>2</sub>). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 381 [M+H]<sup>+</sup> (87), 281 [C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> – H]<sup>+</sup> (79). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 5.68 (с, 2 H, CH<sub>2</sub>); 7.28 (д, 1 H, C(2b)H, J=3.5); 7.46 (т, 1 H, C(7)H, J=7.5); 7.56 (д, 1 H, C(1b)H, J=3.5); 7.73 (д, 1 H, C(5)H, J=8.6); 7.91 (т, 1 H, C(6)H, J=7.9); 8.10 (дд, 1 H, C(2)H, J=8.8, J=2.0); 8.40 (д, 1 H, C(8)H, J=7.9); 8.58 – 8.60 (м, 2 H, C(1)H, C(4)H); 12.85 (с, 1 H, NH). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 48.85, 111.89, 114.02, 115.25, 115.95, 121.99, 122.76, 124.52, 126.77, 128.98, 135.21, 137.70, 142.47, 142.74, 150.90, 157.57, 166.05, 176.10.

### **2-(2-фтор-9-оксоакридин-10(9H)-ил)-N-(1,3-тиазол-2-ил)ацетамид (11g)**

Бледно-желтый порошок, выход 89 %. Т.пл. 299-300 °С. R<sub>f</sub> = 0.81. ИК-спектр (KBr)  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3329 (N–H); 3164 – 2851 (C–H); 1683 (C=O<sub>амид</sub>); 1620 (C=O<sub>акрид</sub>); 1603, 1564, 1487, 1462 (C=C<sub>аром</sub>) [117]. Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 354 [M+H]<sup>+</sup> (100), 254 [C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – H]<sup>+</sup> (100). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 5.54 (с, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 7.26 (д, 1 H, C(2b)H, J=3.5); 7.37 (т, 1 H, C(7)H, J=7.1); 7.53 (д, 1 H, C(1b)H, J=3.5); 7.67 (д, 1 H, C(4)H, J=8.4); 7.74 (д, 1 H, C(5)H, J=8.6); 7.78 – 7.85 (м, 2 H, C(6)H, C(3)H); 8.00 (дд, 1 H, C(1)H, J=7.6, J=2.8); 8.35 (д, 1 H, C(8)H, J=7.5); 12.76 (с, 1 H, NH). Найдено (%): C, 61.02; H, 3.50; N, 12.08. C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено (%): C, 61.18; H, 3.42; N, 11.89.

### **9-оксо-N-(1,3-тиазол-2-ил)-9,10-дигидроакридин-4-карбоксамид (11h)**

Желтый порошок, выход 95 %. Т.пл. 265-266 °С. R<sub>f</sub> = 0.61. ИК-спектр (KBr),  $\nu$ /см<sup>-1</sup>: 3329 (N–H); 3078 – 2850 (C–H); 1656 (C=O<sub>амид</sub>); 1626 (C=O<sub>акрид</sub>); 1599–1523, 1481, 1435, 1306 (C=C<sub>акрид</sub>, тиазол. кольцо). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 322 [M + H]<sup>+</sup> (100), 240 [C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> (100), 222 [C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> - H]<sup>+</sup> (100). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 7.31 (д, 1 H, C(2b)H, J=3.9); 7.34 (т, 1 H, C(7)H, J=7.5); 7.38 (т, 1 H, C(2)H, J=7.7); 7.67 (д, 1 H, C(1b)H, J=4.0); 7.80 (т, 1 H, C(6)H, J=7.6); 7.92 (д, 1 H, C(5)H, J=8.4); 8.26 (д, 1 H, C(3)H, J=8.1); 8.49 (д, 1 H, C(8)H, J=7.9); 8.56 (д, 1 H, C(1)H, J=7.4). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 113.04, 113.78, 118.62, 120.02, 120.42, 121.60,

121.93, 125.81, 130.74, 133.78, 135.30, 137.48, 140.09, 140.18, 158.60, 166.40  
176.56. Найдено (%): С, 63.89; Н, 3.56; N, 12.91.  $C_{17}H_{11}N_3O_2S$ . Вычислено (%):  
С, 63.54; Н, 3.45; N, 13.08.

***N*-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-2-(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетамид (13а)**

Желтый порошок, выход 95 %. Т.пл. 243-244 °С.  $R_f = 0.60$ . ИК-спектр  
(KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 3329 (N–H); 3063 – 2851 (C–H); 1686 (C=O<sub>амид</sub>); 1628 (C=O<sub>акрид</sub>);  
1597, 1574, 1496, 1466 (C=C, C=N). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{отн}$   
(%)): 348 [M – H]<sup>+</sup> (100), 234 [C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – H – NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (23). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>,  
 $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.29 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 5.51 (с, 2 H, CH<sub>2</sub>); 6.79 (с, 1 H, CH<sub>тиазола</sub>); 7.36  
(т, 2 H, C(2)H, C(7)H, J=7.5); 7.67 (д, 2 H, C(4)H, C(5)H, J=8.8); 7.81 (т, 2 H,  
C(3)H, C(6)H, J=7.9); 8.37 (д, 2 H, C(1)H, C(8)H, J=8.0). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ,  
м.д.): 16.88, 48.37, 108.17, 115.70, 121.62, 121.64, 126.64, 134.29, 142.39,  
146.85, 156.74, 166.19, 176.73.

***N*-(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил)-2-(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетамид (13б)**

Желтый порошок, выход 87 %. Т.пл. 230-231 °С.  $R_f = 0.58$ . ИК-спектр  
(KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 3325 (N–H); 3111 – 2851 (C–H); 1697 (C=O<sub>амид</sub>); 1615 (C=O<sub>акрид</sub>);  
1593, 1487, 1462 (C=C, C=N); 1545 (NO<sub>2</sub>). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$   
( $I_{отн}$  (%)): 381 [M + H]<sup>+</sup> (26), 236 [C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> – H]<sup>+</sup> (100). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>,  
 $\delta$ , м.д., J/Гц): 5.58 (с, 2 H, CH<sub>2</sub>); 7.38 (т, 2 H, C(2)H, C(7)H, J=7.4); 7.68 (д, 2 H,  
C(4)H, C(5)H, J=8.7); 7.81 (т, 2 H, C(3)H, C(6)H, J=7.9); 8.37 (д, 2 H, C(1)H,  
C(8)H, J=8.0); 8.69 (с, 1 H, CH<sub>тиазола</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 48.98,  
115.74, 121.64, 121.77, 126.67, 134.37, 142.29, 142.82, 145.88, 147.48, 166.57,  
176.75.

***N*-(1,3-бензотиазол-2-ил)-2-(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетамид (13с)**

Бледно-желтый порошок, выход 91 %. Т.пл. 299-300 °С.  $R_f = 0.64$ . ИК-  
спектр (K Br),  $\nu/cm^{-1}$ : 3201 (N–H); 3067 – 2855 (C–H); 1705 (C=O<sub>амид</sub>); 1612  
(C=O<sub>акрид</sub>); 1593, 1559, 1504, 1462 (C=C, C=N). Масс-спектр (электроспрей),  
 $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 386 [M + H]<sup>+</sup> (100), 236 [C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> – H]<sup>+</sup> (100). ЯМР <sup>1</sup>H  
(ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 5.59 (с, 2 H, CH<sub>2</sub>); 7.32 (т, 1 H, C(3a)H, J=7.6); 7.38 (т,  
2 H, C(2)H, C(7)H, J=7.4); 7.46 (т, 1 H, C(2a)H, J=7.7); 7.72 (д, 2 H, C(4)H,

C(5)H, J=8.7); 7.80 – 7.84 (м, 3 H, C(1a)H, C(3)H, C(6)H); 7.97 (д, 1 H, C(4a)H, J=7.6); 8.38 (д, 2 H, C(1)H, C(8)H, J=8.0). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 48.73, 115.74, 120.72, 121.64, 121.72, 121.83, 123.79, 126.27, 126.68, 131.44, 134.36, 142.39, 148.49, 157.56, 167.48, 176.76. Найдено (%): С, 68.21; Н, 3.83; N, 11.08.  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено (%): С, 68.55; Н, 3.92; N, 10.90.

***N*-(6-нитро-1,3-бензотиазол-2-ил)-2-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетамид (13d)**

Желтый порошок, выход 89 %. Т.пл. 304-305 °С.  $R_f = 0.64$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3329 (N–H); 3152 – 2851 (C–H); 1697 (C=O<sub>амид</sub>); 1612 (C=O<sub>акрид</sub>); 1593, 1574, 1497, 1462 (C=C<sub>аром</sub>); 1543 (NO<sub>2</sub>). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 429 [M – H]<sup>+</sup> (100), 194 [C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NO – H]<sup>+</sup> (19). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 5.62 (с, 2 H, CH<sub>2</sub>); 7.39 (т, 2 H, C(2)H, C(7)H, J=7.4); 7.72 (д, 2 H, C(4)H, C(5)H, J=8.7); 7.83 (т, 2 H, C(3)H, C(6)H, J=7.8); 7.97 (д, 1 H, C(1a)H, J=9.0); 8.31 (дд, 1 H, C(2a)H, J=9.0, J=2.4); 8.39 (д, 2 H, C(1)H, C(8)H, J=8.0); 9.07 (д, 1 H, C(3a)H, J=2.4). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 48.95, 115.76, 119.20, 120.77, 121.65, 121.77, 121.87, 126.70, 132.25, 134.40, 142.35, 143.12, 153.43, 163.39, 168.41, 176.77. Найдено (%): С, 61.73; Н, 3.20; N, 13.27.  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено (%): С, 61.39; Н, 3.28; N, 13.02.

***N*-[4-(фуран-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-2-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетамид (14a)**

Коричневый порошок, выход 64 %. Т.пл. 283-284 °С.  $R_f = 0.68$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3318 (N–H); 3137 – 2849 (C–H); 1696 (C=O<sub>амид</sub>); 1624 (C=O<sub>акрид</sub>); 1601, 1572, 1491, 1465 (C=C<sub>аром</sub>). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 402 [M + H]<sup>+</sup> (100), 236 [C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> – H]<sup>+</sup> (96); 208 [C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO – H]<sup>+</sup> (10). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 5.54 (с, 2 H, CH<sub>2</sub>); 6.61 (дт, 1 H, C(3a)H, J=2.7, J=1.2, J=1.2); 6.73 (д, 1 H, C(2a)H, J=3.2); 7.36 – 7.39 (м, 3 H, C(2)H, C(7)H, C(1a)H); 7.70 (д, 2 H, C(4)H, C(5)H, J=8.7); 7.74 (с, 1 H, C(4a)H); 7.82 (ддд, 2 H, C(3)H, C(6)H, J=8.6, J=7.0, 1.7); 8.37 (дд, 2 H, C(1)H, C(8)H, J=8.0, J=1.7); 13.02 (с, 1 H, NH). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 48.41, 106.59, 107.41, 111.74, 115.71, 121.64, 121.69, 126.67, 134.34, 140.88, 142.38, 142.97,

149.82, 157.97, 166.71, 176.76. Найдено (%): С, 65.41; Н, 3.68; N, 10.64.  $C_{22}H_{15}N_3O_3S$ . Вычислено (%): С, 65.82; Н, 3.77; N, 10.47.

***N*-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)-2-(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетамид (14b)**

Бледно-желтый порошок, выход 90 %. Т.пл. 265-266 °С.  $R_f = 0.63$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 3202 (N–H); 3144 – 2855 (C–H); 1705 (C=O<sub>амид</sub>); 1612 (C=O<sub>акрид</sub>); 1593, 1562, 1497, 1462 (C=C<sub>аром</sub>). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 334 [M + H]<sup>+</sup> (100), 236 [C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> – H]<sup>+</sup> (80); 208 [C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO – H]<sup>+</sup> (31). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.17 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 5.46 (с, 2 H, CH<sub>2</sub>); 6.11 (с, 1 H, CH<sub>оксазола</sub>); 7.37 (т, 2 H, C(2)H, C(7)H, J=7.4); 7.66 (д, 2 H, C(4)H, C(5)H, J=8.7); 7.82 (т, 2 H, C(3)H, C(6)H, J=7.8); 8.37 (д, 2 H, C(1)H, C(8)H, J=8.0). ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 11.36, 48.86, 89.11, 115.71, 121.61, 121.67, 126.64, 134.30, 142.37, 160.65, 160.79, 164.92, 176.77. Найдено (%): С, 68.65; Н, 4.39; N, 12.92.  $C_{19}H_{15}N_3O_3$ . Вычислено (%): С, 68.46; Н, 4.54; N, 12.61.

***N*-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)-2-(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетамид (14с)**

Белый порошок, выход 94 %. Т.пл. 278-279 °С.  $R_f = 0.66$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 3217 (N–H); 3144 – 2850 (C–H); 1709 (C=O<sub>амид</sub>); 1631 (C=O<sub>акрид</sub>); 1604, 1562, 1481, 1465 (C=C<sub>аром</sub>). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 334 [M + H]<sup>+</sup> (100), 236 [C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> – H]<sup>+</sup> (76); 208 [C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO – H]<sup>+</sup> (53). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.36 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 5.44 (с, 2 H, CH<sub>2</sub>); 6.57 (с, 1 H, CH<sub>оксазола</sub>); 7.36 (т, 2 H, C(2)H, C(7)H, J=7.4); 7.66 (д, 2 H, C(4)H, C(5)H, J=8.7); 7.81 (ддд, 2 H, C(3)H, C(6)H, J=8.7, J=7.0, J=1.7); 8.36 (дд, 2 H, C(1)H, C(8)H, J=8.0, J=1.6); 11.57 (с, 1 H, NH). Найдено (%): С, 68.40; Н, 4.47; N, 12.53.  $C_{19}H_{15}N_3O_3$ . ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 12.12, 48.81, 96.22, 115.71, 121.61, 126.62, 134.25, 142.41, 157.78, 166.39, 169.88, 176.73. Вычислено (%): С, 68.46; Н, 4.54; N, 12.61.

***N*-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетамид (14d)**

Белый порошок, выход 93 %. Т.пл. 356-357 °С.  $R_f = 0.50$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 3183 – 2743 (N–H, C–H); 1701 (C=O<sub>амид</sub>); 1640 (C=O<sub>акрид</sub>); 1609, 1562, 1493, 1465 (C=C<sub>аром</sub>). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 351 [M



+ H]<sup>+</sup> (73), 236 [C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> – H]<sup>+</sup> (100). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 2.61 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 5.55 (с, 2 H, CH<sub>2</sub>); 7.37 (ддд, 2 H, C(2)H, C(7)H, J=7.8, J=7.0, J=0.7); 7.67 (д, 2 H, C(4)H, C(5)H, J=8.7); 7.81 (ддд, 2 H, C(3)H, C(6)H, J=8.7, J=6.9, J=1.8); 8.36 (дд, 2 H, C(1)H, C(8)H, J=8.0, J=1.5); 13.03 (с, 1 H, NH). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 14.85, 48.57, 115.69, 121.63, 121.71, 126.66, 134.34, 142.34, 158.20, 159.74, 166.67, 176.74. Найдено (%): C, 61.95; H, 4.13; N, 15.86. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено (%): C, 61.70; H, 4.03; N, 15.99.

***N*-(5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетамид (14e)**

Белый порошок, выход 90 %. Т.пл. 334-335 °С. R<sub>f</sub> = 0.51. ИК-спектр (KBr), ν/см<sup>-1</sup>: 3187 – 2728 (N–H, C–H); 1705 (C=O<sub>амид</sub>); 1640 (C=O<sub>акрид</sub>); 1605, 1562, 1493, 1466 (C=C<sub>аром</sub>). Масс-спектр (электроспрей), *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 365 [M + H]<sup>+</sup> (100), 236 [C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> – H]<sup>+</sup> (100); 208 [C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO – H]<sup>+</sup> (18). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.26 (т, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J=7.5); 2.98 (к, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J=7.5); 5.55 (с, 2 H, CH<sub>2</sub>); 7.36 (т, 2 H, C(2)H, C(7)H, J=7.4); 7.66 (д, 2 H, C(4)H, C(5)H, J=8.7); 7.81 (ддд, 2 H, C(3)H, C(6)H, J=8.7, J=6.9, J=1.8); 8.36 (дд, 2 H, C(1)H, C(8)H, J=8.0, J=1.5); 13.06 (с, 1 H, NH). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 13.87, 22.68, 48.59, 115.69, 121.63, 121.70, 126.66, 134.34, 142.35, 157.87, 165.90, 166.68, 176.75. Найдено (%): C, 62.49; H, 4.35; N, 15.28. C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено (%): C, 62.62; H, 4.43; N, 15.37.

***N*-(5-метилфуран-2-ил)метил]-2-(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетамид (14f)**

Желтый порошок, выход 78 %. Т.пл. 247-248 °С. R<sub>f</sub> = 0.66. ИК-спектр (KBr), ν/см<sup>-1</sup>: 3297 (N–H); 3105 – 2851 (C–H); 1657 (C=O<sub>амид</sub>); 1628 (C=O<sub>акрид</sub>); 1601, 1532, 1499, 1462 (C=C<sub>аром</sub>). Масс-спектр (электроспрей), *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 347 [M + H]<sup>+</sup> (100), 253 [C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> (40); 208 [C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO – H]<sup>+</sup> (11). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 2.24 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 4.29 (д, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>, J=5.5); 5.21 (с, 2 H, CH<sub>2</sub>); 6.00 (дд, 1 H, C(1b)H, J=2.9, J=1.1); 6.14 (д, 1 H, C(2b)H, J=2.9); 7.35 (ддд, 2 H, C(2)H, C(7)H, J=7.8, J=7.0, J=0.7); 7.62 (д, 2 H, C(4)H, C(5)H, J=8.7); 7.79 (ддд, 2 H, C(3)H, C(6)H, J=8.7, J=6.9, J=1.8); 8.35 (дд, 2 H,

C(1)H, C(8)H, J=8.0, J=1.6); 8.86 (т, 1 H, NH, J=5.6). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 13.29, 35.84, 48.75, 106.40, 107.74, 115.92, 121.46, 121.66, 126.53, 134.02, 142.51, 149.94, 150.75, 167.03, 176.78. Найдено (%): C, 72.57; H, 5.35; N, 7.99.  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено (%): C, 72.82; H, 5.24; N, 8.09.

***N*-[3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропил]-2-(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетамид (14 g)**

Желтый порошок, выход 89 %. Т.пл. 205-206 °С.  $R_f = 0.10$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3202 (N–H); 3106 – 2939 (C–H); 1659 (C=O<sub>амид</sub>); 1632 (C=O<sub>акрид</sub>); 1601, 1535, 1493, 1466 (C=C, C=N). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 361 [M + H]<sup>+</sup> (92), 293 [C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – H]<sup>+</sup> (100), 265 [C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – H]<sup>+</sup> (46); 236 [C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> – H]<sup>+</sup> (12). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.87 (квин, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J=6.7); 3.09 (кв, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>, J=6.3); 3.97 (т, 2 H, C(3a)H<sub>2</sub>, J=6.9); 5.15 (с, 2 H, CH<sub>2</sub>); 6.88 (с, 1 H, C(3b)H); 7.15 (с, 1 H, C(2b)H); 7.35 (т, 2 H, C(2)H, C(7)H, J=7.4); 7.59 – 7.61 (м, 3 H, C(4)H, C(5)H, C(1b)H); 7.80 (т, 2 H, C(3)H, C(6)H, J=7.7); 8.35 (д, 2 H, C(1)H, C(8)H, J=7.9); 8.43 (т, 1 H, NH, J=5.3). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 30.71, 36.17, 43.72, 49.03, 115.97, 119.54, 121.70, 121.78, 126.71, 128.44, 134.31, 137.42, 142.65, 167.31, 177.08. Найдено (%): C, 69.54; H, 5.71; N, 15.34.  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено (%): C, 69.98; H, 5.59; N, 15.55.

**Общий метод синтеза соединений 12**

Смесь 0.4 г (4 ммоль) 2-аминотиазола, 4 ммоль соответствующей *N*-фенилантраниловой кислоты, 0.82 г (4 ммоль) DCC, 0.03 г (0.25 ммоль) *N,N*-диметиламинопиридина и 25 мл дихлорметана перемешивали при 25 °С в течение 4-5 часов. Образовавшийся осадок дициклогексилмочевины фильтровали, фильтрат упаривали. Полученный технический продукт очищали колоночной хроматографией, подвижная фаза – толуол : ацетон : этиловый спирт в соотношении 10:3:2 (V/V).

**2-(фениламино)-*N*-(1,3-тиазол-2-ил)бензамид (12a)**

Бледно-желтый порошок, выход 86 %. Т.пл. 210-211 °С.  $R_f = 0.81$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3337 (N–H); 3131 – 2848 (C–H); 1642 (C=O<sub>амид</sub>); 1589,

1545, 1518, 1449, 1418. ( $C=C_{\text{аром}}$ , тиазол. кольцо). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 296  $[M + H]^+$  (100); 196  $[C_{13}H_{11}NO - H]^+$  (100). ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 6.89 (т, 1 H, C(4')H, J=7.3); 7.00 (т, 1 H, C(4)H, J=7.3); 7.21 (д, 2 H, C(2')H, C(6')H, J=7.6); 7.26 – 7.33 (м, 4 H, C(2b)H, C(3')H, C(5')H, C(6)H); 7.40 (т, 1 H, C(5)H, J=7.8); 7.55 (д, 1 H, C(1b)H, J=3.5); 7.92 (д, 1 H, C(3)H, J=7.5); 9.23 (с, 1 H, NH).

### **2-((2-фторфенил)амино)-N-(1,3-тиазол-2-ил)бензамид (12b)**

Бледно-желтый порошок, выход 88 %. Т.пл. 194-195 °С.  $R_f = 0.79$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 3337 (N–H); 3129 – 2855 (C–H); 1640 ( $C=O_{\text{амид}}$ ); 1576, 1551, 1510, 1449, 1414. ( $C=C_{\text{аром}}$ , тиазол. кольцо). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 312  $[M - H]^+$  (98); 292  $[M - 2H - F]^+$  (100). ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 6.92 (т, 1 H, C(4)H, J=7.5); 7.07 – 7.10 (м, 1 H, C(4')H); 7.13 (д, 1 H, C(6)H, J=8.4); 7.17 (т, 1 H, C(5')H, J=7.7); 7.28 – 7.31 (м, 2 H, C(2b)H, C(3')H); 7.41 – 7.47 (м, 2 H, C(5)H, C(6')H); 7.57 (д, 1 H, C(1b)H, J=3.5); 7.98 (д, 1 H, C(3)H, J=7.7); 9.37 (с, 1 H, NH).

### **2-((4-фторфенил)амино)-N-(1,3-тиазол-2-ил)бензамид (12с)**

Бледно-желтый порошок, выход 84 %. Т.пл. 196-197 °С.  $R_f = 0.75$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 3335 (N–H); 3129 – 2849 (C–H); 1637 ( $C=O_{\text{амид}}$ ); 1580, 1545, 1510, 1454, 1408. ( $C=C_{\text{аром}}$ , тиазол. кольцо). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 312  $[M - H]^+$  (100). ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 6.86 (т, 1 H, C(4)H, J=7.5); 7.14 – 7.18 (м, 3 H, C(3')H, C(5')H, C(6)H); 7.23 – 7.26 (м, 3 H, C(2')H, C(6')H, C(2b)H); 7.37 (т, 1 H, C(5)H, J=7.7); 7.55 (д, 1 H, C(1b)H, J=3.7); 7.92 (д, 1 H, C(3)H, J=7.6); 9.14 (с, 1 H, NH).

### **2-((4-метоксифенил)амино)-4-нитро-N-(1,3-тиазол-2-ил)бензамид (12d)**

Темно-красный порошок, выход 78 %. Т.пл. 179-180 °С.  $R_f = 0.77$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 3324 (N–H); 3125 – 2849 (C–H); 1651 ( $C=O_{\text{амид}}$ ); 1580, 1510, 1452 ( $C=C_{\text{аром}}$ , тиазол. кольцо); 1535 ( $NO_2$ ). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 369  $[M - H]^+$  (100). ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 3.78 (с, 3 H,  $OCH_3$ ); 7.01 – 7.03 (м, 2 H, C(3')H, C(5')H); 7.25 – 7.28 (м, 3

H, C(2')H, C(6')H, C(2b)H); 7.49 (дд, 1 H, C(4)H, J=8.8, J=1.9); 7.59 (д, 1 H, C(1b)H, J=3.8); 7.61 (д, 1 H, C(6)H, J=2.3); 8.15 (д, 1 H, C(3)H, J=7.6).

### **2-((4-метилфенил)амино)-4-нитро-N-(тиазол-2-ил)бензамид (12e)**

Оранжевый порошок, выход 75 %. Т.пл. 245-246 °С.  $R_f = 0.78$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3279 (N-H); 3111 – 2849 (C-H); 1645 (C=O<sub>амид</sub>); 1582, 1511, 1452 (C=C<sub>аром</sub>, тиазол.кольцо); 1530 (NO<sub>2</sub>). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 355 [M + H]<sup>+</sup> (20); 255 [C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> – H]<sup>+</sup> (100). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.32 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 7.21 – 7.26 (м, 5 H, C(2')H, C(3')H, C(5')H, C(6')H, C(2b)H); 7.53 (дд, 1 H, C(4)H, J=8.5, J=1.9); 7.58 (д, 1 H, C(1b)H, J=3.7); 7.78 (д, 1 H, C(6)H, J=2.3); 8.14 (д, 1 H, C(3)H, J=7.7).

### **Общий метод синтеза соединений 15**

5 ммоль соответствующей акридонкарбоновой кислоты и 1.13 г (5 ммоль) 5-(4-гидроксифенил)-3H-1,2-дитиол-3-тиона растворяли в 20 мл ДМФА. К смеси прибавляли раствор 1.03 г (5 ммоль) DCC в 6 мл диметилформамида и 0.05 г (0,4 ммоль) DMAР и смесь перемешивали при 25 °С в течение суток. Образовавшийся осадок дициклогексилмочевины фильтровали, промывали ДМФА (3x5 мл), фильтрат выливали в воду (50 мл). Выпавший осадок отфильтровывали и промывали горячим хлороформом (3 x 25 мл).

### **4-(3-тиоксо-3H-1,2-дитиол-5-ил)фенил-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (15a)**

Коричневый порошок, выход 65 %. Т.пл. 227 °С.  $R_f = 0.74$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3067–2855 (C-H); 1751 (C=O<sub>эфир</sub>); 1638 (C=O<sub>акрид</sub>); 1609, 1491, 1466 (C=C), 1173 (C=S). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 462 [M + H]<sup>+</sup> (100); 208 [C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>NO – H]<sup>+</sup> (12). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 5.78 (с, 2 H, CH<sub>2</sub>); 7.41 (т, 2 H, C(2)H, C(7)H, J=7.9); 7.48 (д, 2 H, C(1a)H, C(2a)H, J=8.9); 7.85 (с, 1 H, C(5a)H); 7.88 – 7.90 (м, 4 H, C(3)H, C(6)H, C(3a)H, C(4a)H); 8.04 (д, 2 H, C(4)H, C(5)H, J=8.9); 8.38 (д, 2 H, C(1)H, C(8)H, J=7.8). ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 47.84, 115.92, 121.66, 121.98, 123.07, 126.74,

128.87, 129.31, 134.52, 135.98, 142.07, 153.02, 167.55, 172.57, 176.74, 215.54. Найдено (%): С, 62.53; Н, 3.37; N, 2.99.  $C_{24}H_{15}NO_3S_3$ . Вычислено (%): С, 62.45; Н, 3.28; N, 3.03.

**4-(3-тиоксо-3H-1,2-дитиол-5-ил)фенил-(2-метил-9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (15b)**

Коричневый порошок, выход 71 %. Т.пл. 223-224 °С.  $R_f = 0.71$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 3065 – 2851 (C–H); 1761 (C=O<sub>эфир</sub>); 1639 (C=O<sub>акрид</sub>); 1603, 1487, 1460 (C=C), 1171 (C=S). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 476 [M + H]<sup>+</sup> (100); 222 [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO – H]<sup>+</sup> (8). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.47 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 5.76 (с, 2 H, CH<sub>2</sub>); 7.39 (т, 1 H, C(7)H, J=7.4); 7.47 (д, 2 H, C(1a)H, C(2a)H, J=8.7); 7.71 (дд, 1 H, C(3)H, J=8.8, J=2.3); 7.81 (д, 1 H, C(4)H, J=8.8); 7.85 – 7.88 (м, 3 H, C(5)H, C(6)H, C(5a)H); 8.03 (д, 2 H, C(3a)H, C(4a)H, J=8.7); 8.17 (с, 1 H, C(1)H); 8.37 (д, 1 H, C(8)H, J=7.9). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 20.23, 47.76, 115.77, 115.91, 121.53, 121.55, 121.69, 123.06, 125.99, 126.75, 128.87, 129.29, 131.22, 134.33, 135.77, 135.97, 140.21, 141.95, 153.01, 167.57, 172.57, 176.59, 215.54. Найдено (%): С, 63.48; Н, 3.55; N, 3.01.  $C_{25}H_{17}NO_3S_3$ . Вычислено (%): С, 63.13; Н, 3.60; N, 2.95.

**4-(3-тиоксо-3H-1,2-дитиол-5-ил)фенил-(4-метил-9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (15c)**

Темно-коричневый порошок, выход 68 %. Т.пл. 198-199 °С.  $R_f = 0.71$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 3078 – 2847 (C–H); 1763 (C=O<sub>эфир</sub>); 1632 (C=O<sub>акрид</sub>); 1596, 1485, 1463 (C=C), 1171 (C=S). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 476 [M + H]<sup>+</sup> (69); 222 [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO – H]<sup>+</sup> (100). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.72 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 5.58 (с, 2 H, CH<sub>2</sub>); 7.17 (д, 2 H, C(1a)H, C(2a)H, J=8.8); 7.34 (т, 1 H, C(2)H, J=7.6); 7.38 (т, 1 H, C(7)H, J=7.4); 7.70 (д, 1 H, C(3)H, J=7.2); 7.78 (д, 1 H, C(5)H, J=8.4); 7.81 (с, 1 H, C(5a)H); 7.85 (т, 1 H, C(6)H, J=7.8); 7.96 (д, 2 H, C(3a)H, C(4a)H, J=8.9); 8.16 (д, 1 H, C(1)H, J=7.9); 8.23 (д, 1 H, C(8)H, J=7.8). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 21.49, 54.70, 117.71, 122.39, 122.73, 122.87, 123.14, 124.28, 125.17, 126.24, 127.42, 128.88, 129.28, 134.31, 135.97, 137.81, 144.88, 145.83, 152.70, 168.60, 172.52, 177.97, 215.54.

Найдено (%): С, 62.85; Н, 3.51; N, 2.98.  $C_{25}H_{17}NO_3S_3$ . Вычислено (%): С, 63.13; Н, 3.60; N, 2.95.

**4-(3-тиоксо-3*H*-1,2-дитиол-5-ил)фенил-(2-метокси-9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетат (15d)**

Темно-коричневый порошок, выход 73 %. Т.пл. 199-200 °С.  $R_f = 0.72$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 3073 – 2855 (C–H); 1770 (C=O<sub>эфир.</sub>); 1628 (C=O<sub>акрид.</sub>); 1599, 1487, 1465 (C=C), 1167 (C=S). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 492 [M + H]<sup>+</sup> (100); 238 [C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> – H]<sup>+</sup> (7). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 3.90 (с, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 5.78 (с, 2 H, CH<sub>2</sub>); 7.39 (т, 1 H, C(7)H, J=7.4); 7.47 (д, 2 H, C(1a)H, C(2a)H, J=8.8); 7.53 (дд, 1 H, C(3)H, J=9.3, J=3.2); 7.79 (с, 1 H, C(1)H); 7.85 – 7.90 (м, 4 H, C(4)H, C(5)H); C(6)H, C(5a)H); 8.03 (д, 2 H, C(3a)H, C(4a)H, J=8.9); 8.38 (д, 1 H, C(8)H, J=7.8). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 47.90, 55.53, 106.31, 115.72, 117.91, 120.91, 121.61, 122.40, 123.06, 124.16, 126.71, 128.87, 129.29, 134.21, 135.97, 136.81, 141.67, 153.01, 154.41, 167.59, 172.57, 176.18, 215.54. Найдено (%): С, 61.44; Н, 3.60; N, 2.91.  $C_{25}H_{17}NO_4S_3$ . Вычислено (%): С, 61.08; Н, 3.49; N, 2.85.

**4-(3-тиоксо-3*H*-1,2-дитиол-5-ил)фенил-(3-метокси-9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетат (15e)**

Оранжевый порошок, выход 60 %. Т.пл. 206-207 °С.  $R_f = 0.72$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/cm^{-1}$ : 3052 – 2849 (C–H); 1755 (C=O<sub>эфир.</sub>); 1632 (C=O<sub>акрид.</sub>); 1603, 1486, 1468 (C=C), 1173 (C=S). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{отн}$  (%)): 492 [M + H]<sup>+</sup> (100). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 4.00 (с, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 5.79 (с, 2 H, CH<sub>2</sub>); 7.03 (дд, 1 H, C(2)H, J=8.8, J=2.2); 7.19 (с, 1 H, C(4)H); 7.39 (т, 1 H, C(7)H, J=7.5); 7.45 (д, 2 H, C(1a)H, C(2a)H, J=8.9); 7.82 – 7.85 (м, 3 H, C(5)H); C(6)H, C(5a)H); 8.03 (д, 2 H, C(3a)H, C(4a)H, J=8.9); 8.31 (д, 1 H, C(1)H, J=8.9); 8.35 (д, 1 H, C(8)H, J=7.8). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 47.80, 55.97, 98.55, 110.86, 115.71, 116.09, 121.79, 121.91, 123.00, 126.64, 128.91, 129.03, 129.30, 134.06, 135.97, 142.18, 144.04, 152.97, 164.31, 167.61, 172.54, 175.69, 215.55. Найдено (%): С, 60.76; Н, 3.42; N, 2.90.  $C_{25}H_{17}NO_4S_3$ . Вычислено (%): С, 61.08; Н, 3.49; N, 2.85.

**4-(3-тиоксо-3*H*-1,2-дитиол-5-ил)фенил-(2-фтор-9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетат (15f)**

Темно-оранжевый порошок, выход 71 %. Т.пл. 216-217 °С.  $R_f = 0.84$ . ИК-спектр (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3061 – 2855 (C–H); 1753 (C=O<sub>эфир</sub>); 1642 (C=O<sub>акрид</sub>); 1603, 1485, 1466 (C=C), 1173 (C=S) [117]. Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 480  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100), 226  $[\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FNO} - \text{H}]^+$  (10). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 5.79 (с, 2 H, CH<sub>2</sub>); 7.41 (т, 1 H, C(7)H, J = 7.2); 7.47 (д, 2 H, C(1a)H, C(2a)H, J = 8.3); 7.76 – 7.80 (м, 1 H, C(3)H); 7.83 (с, 1 H, C(5a)H); 7.87 – 7.90 (м, 2 H, C(4)H, C(5)H); 7.98 – 8.03 (м, 4 H, C(1)H, C(6)H, C(3a)H, C(4a)H); 8.36 (д, 1 H, C(8)H, J = 8.0). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 48.15, 110.63, 110.78, 115.90, 118.92, 118.97, 120.91, 122.18, 122.48, 122.53, 122.61, 122.77, 123.03, 126.70, 128.84, 129.30, 134.78, 135.96, 138.87, 141.95, 152.98, 158.13, 167.41, 172.52, 176.08, 215.51. Найдено (%): C, 59.85; H, 2.99; N, 2.95.  $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{FNO}_3\text{S}_3$ . Вычислено (%): C, 60.11; H, 2.94; N, 2.92.

**4-(3-тиоксо-3*H*-1,2-дитиол-5-ил)фенил-9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбоксилат (15g)**

Коричневый порошок, выход 63 %. Т.пл. 251-252 °С.  $R_f = 0.89$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3300 (N–H); 3057 – 2853 (C–H); 1703 (C=O<sub>эфир</sub>); 1618 (C=O<sub>акрид</sub>); 1595, 1523, 1489, 1445 (C=C), 1206 (C=S). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 448  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (100). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 7.38 (т, 1 H, C(7)H, J=7.5); 7.50 (т, 1 H, C(2)H, J=7.8); 7.64 (д, 2 H, C(1a)H, C(2a)H, J=8.5); 7.80 (т, 1 H, C(6)H, J=7.6); 7.88 – 7.90 (м, 2 H, C(5)H, C(5a)H); 8.10 (д, 2 H, C(3a)H, C(4a)H, J=8.5); 8.27 (д, 1 H, C(3)H, J=8.0); 8.68 (д, 1 H, C(8)H, J=8.0); 8.75 (д, 1 H, C(1)H, J=7.6); 11.48 (с, 1 H, NH). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 113.43, 118.80, 120.44, 120.71, 121.77, 122.68, 123.49, 125.85, 128.74, 129.28, 133.78, 134.28, 135.94, 137.41, 140.00, 141.19, 153.18, 165.14, 172.64, 176.41, 215.55.

**Общий метод синтеза соединений 16, 18-21**

К раствору 4.7 ммоль соответствующего 9-хлоракридина в 25 мл сухого ДМФА добавляли 4.7 ммоль соответствующего амина и смесь

нагревали при 110-120 °С в течение 3-4 часов, контролируя ход реакции методом ТСХ. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 50 мл ацетона. Выпавший осадок отфильтровывали и многократно промывали небольшими порциями ацетона до исчезновения всех примесей.

***N*-[2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил]акридин-9-амина гидрохлорид (16a)**

Желтый порошок, выход 67 %. Т.пл. 198-199 °С.  $R_f = 0.05$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3437 (N–H); 3194–2855 (C–H); 1636, 1593, 1566, 1470 (C=C); 1535 (NO<sub>2</sub>). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 348 [M + H]<sup>+</sup> (100); 221 [C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> –H]<sup>+</sup> (47); 207 [C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub> –H]<sup>+</sup> (53). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.49 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 3.20 (к, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>, J=6.0); 4.53 (т, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J=6.5); 7.55 (т, 2 H, C(2)H, C(7)H, J=8.2); 7.97 – 8.01 (м, 4 H, C(3)H, C(6)H, C(4)H, C(5)H); 8.06 (с, 1 H, C(1b)H); 8.27 (д, 2 H, C(1)H, C(8)H, J=8.4); 8.59 (т, 1 H, NH, J=5.9). Найдено (%): C, 59.27; H, 4.65; N, 18.43. C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·HCl. Вычислено (%): C, 59.45; H, 4.73; N, 18.25.

**2-метил-*N*-[2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил]акридин-9-амина гидрохлорид (16b)**

Желтый порошок, выход 64 %. Т.пл. 197-198 °С.  $R_f = 0.04$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3441 (N–H); 3175–2855 (C–H); 1632, 1574, 1478 (C=C); 1535 (NO<sub>2</sub>). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 362 [M + H]<sup>+</sup> (100); 235 [C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub> –H]<sup>+</sup> (51); 221 [C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> –H]<sup>+</sup> (48). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.43 (с, 3 H, CH<sub>3</sub> акридина); 2.49 (с, 3 H, CH<sub>3</sub> имидазола); 3.22 (м, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>); 4.52 (т, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J=6.8); 7.23 (т, 1 H, C(7)H, J=7.5); 7.48 (д, 1 H, C(4)H, J=8.5); 7.54 – 7.58 (м, 2 H, C(3)H, C(5)H); 7.71 (т, 1 H, C(6)H, J=7.7); 7.88 (с, 1 H, C(1)H); 8.07 (с, 1 H, C(1b)H); 8.22 (д, 1 H, C(8)H, J=8.1); 9.84 (м, 1 H, NH).

**2-метокси-*N*-[2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил]акридин-9-амина гидрохлорид (16c)**

Желтый порошок, выход 70 %. Т.пл. 248-249 °С.  $R_f = 0.07$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3437 (N–H); 3162–2851 (C–H); 1632, 1593, 1570, 1470 (C=C);



1535 (NO<sub>2</sub>). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 378 [M + H]<sup>+</sup> (100); 251 [C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O – H]<sup>+</sup> (34); 237 [C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O – H]<sup>+</sup> (23). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 2.49 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 3.20 (кв, 1 H, C(1a)H, J=6.0); 3.98 (с, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 4.53 (т, 1 H, C(2a)H, J=6.8); 4.59 (кв, 1 H, C(1a)H, J=6.1); 4.78 (т, 1 H, C(2a)H, J=6.0); 7.49 (т, 1 H, C(7)H, J=7.5); 7.71 (дд, 1 H, C(3)H, J=9.3, J=2.6); 7.80 (с, 1 H, C(1)H); 7.93 – 7.97 (м, 2 H, C(4)H, C(6)H); 8.07 (с, 1 H, C(1b)H); 8.27 (д, 1 H, C(5)H, J=7.9); 8.49 (д, 1 H, C(8)H, J=8.8); 9.98 (т, 1 H, NH, J=6.1). Найдено (%): C, 57.85; H, 4.93; N, 16.74. C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·HCl. Вычислено (%): C, 58.04; H, 4.87; N, 16.92.

**2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил-*N*-(2-метоксиакридин-9-ил)глицинат (17а)**

К раствору 5.00 г (21 ммоль) 2-метокси-9-хлоракридина в 50 мл сухого ДМФА добавляли 2.86 г (21 ммоль) этилового эфира глицина гидрохлорида и смесь нагревали при 120 °С в течение 3-4 часов, контролируя ход реакции методом ТСХ. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 150 мл ацетона. Выпавший осадок желтого цвета отфильтровывали и многократно промывали небольшими порциями ацетона до исчезновения всех примесей и исходных веществ. Полученный этиловый эфир 2-метокси-9-акридинилглицина дигидрохлорид (5.14 г, 13 ммоль) суспендировали в 300 мл этанола и добавляли 2.38 г (42.5 ммоль) КОН в 5 мл воды, смесь нагревали при 50 °С в течение 30 минут, после чего этанол упаривали в вакууме, а выделенную калиевую соль 2-метокси-9-акридинилглицина использовали в следующем синтезе без дополнительной очистки.

Смесь 1.54 г (5 ммоль) калиевой соли 2-метокси-9-акридинилглицина, 1.21 г (5 ммоль) 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил метансульфоната и 20 мл ДМФА нагревали при 85 °С в течение 3-4 часов, после чего выпавший осадок метансульфоната калия отфильтровывали, а растворитель упаривали в вакууме. Полученную смолу очищали колоночной хроматографией, элюент – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : ацетон – в объемных соотношениях 1 : 1.

Темно-желтый порошок, выход 59 %. Т.пл. 144-145 °С.  $R_f = 0.14$ . ИК-спектр (K Br),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3395 (N–H); 3125–2832 (C–H); 1732 (C=O<sub>эфир</sub>); 1632, 1566, 1466 (C=C); 1527 (NO<sub>2</sub>). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 436  $[M + H]^+$  (100); 283  $[C_{16}H_{14}N_2O_3 + H]^+$  (52); 237  $[C_{15}H_{14}N_2O - H]^+$  (8). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.33 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 3.89 (с, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 4.42 (т, 2 H, C(3a)H<sub>2</sub>, J=5.0); 4.46 – 4.53 (м, 4 H, C(1a)H<sub>2</sub>, C(2a)H<sub>2</sub>); 6.97 (т, 1 H, C(7)H, J=7.7); 7.39 (д, 1 H, C(3)H, J=9.1); 7.53 (с, 1 H, C(1)H); 7.63 (т, 1 H, C(6)H, J=7.7); 7.85 – 7.93 (м, 2 H, C(4)H, C(5)H); 7.99 (с, 1 H, C(1b)H); 8.17 (д, 1 H, C(8)H, J=8.3). Найдено (%): C, 60.93; H, 4.81; N, 15.87. C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено (%): C, 60.68; H, 4.86; N, 16.08.

### **2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этилакридин-9-карбоксилат (17b)**

Смесь 35.10 г (0.24 моль) изатина, 60.00 мл (0.57 моль) бромбензола, 36.00 г (0.45 моль) CuO и 400 мл ДМФА кипятили в течение 8 часов. Горячим фильтрованием удаляли из смеси все нерастворимые вещества, фильтрат выливали в 500 мл холодной воды и образующийся осадок отфильтровывали и сушили. Технический *N*-фенилизатин перекристаллизовывали из метил *трет*-бутилового эфира. 30 г (0.13 ммоль) *N*-фенилизатина суспендировали в 500 мл воды, добавляли 10.76 г (0.26 ммоль) NaOH и смесь кипятили в течение 6 часов, после чего охлаждали и подкисляли HCl<sub>конц</sub>, выпавший осадок 9-карбоксиакридина отфильтровывали и сушили.

1 г (4.5 ммоль) 9-карбоксиакридина суспендировали в 35 мл этанола, добавляли 0.25 г (4.5 ммоль) KOH и смесь нагревали при 50 °С в течение 30 минут. Этанол упаривали в вакууме, выделенную калиевую соль 9-карбоксиакридина использовали в дальнейшем синтезе без дополнительной очистки.

К раствору 1.17 г (4.5 ммоль) калиевой соли 9-карбоксиакридина в 25 мл ДМФА добавляли 1.12 г (4.5 ммоль) 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил метансульфоната и смесь нагревали при 85 °С в течение 4 часов, после чего охлаждали и выливали в воду (100 мл). Образовавшийся осадок

фильтровали, промывали водой и сушили. Технический эфир очищали колоночной хроматографией (силикагель 60 Merck), подвижная фаза дихлорметан : метанол в объемных соотношениях 97 : 3.

Желтый порошок, выход 52 %. Т.пл. 152-153 °С.  $R_f = 0.57$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3136–2851 (C–H); 1721 (C=O<sub>эфир</sub>); 1551, 1483, 1450 (C=C); 1518 (NO<sub>2</sub>). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 377 [M + H]<sup>+</sup> (100); 250 [C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> – H]<sup>+</sup> (41); 224 [C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup> (8). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.18 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 4.82 (т, 2 H, C(2a)H<sub>2</sub>, J=5.0); 5.04 (т, 2 H, C(1a)H<sub>2</sub>, J=5.1); 7.67 (т, 2 H, C(2)H, C(7)H, J=7.6); 7.90 – 7.95 (м, 4 H, C(4)H, C(5)H, C(3)H, C(6)H); 8.10 (с, 1 H, C(1b)H); 8.24 (д, 2 H, C(1)H, C(8)H, J=8.6). ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 13.95, 44.66, 64.87, 121.38, 125.00, 127.69, 129.47, 130.92, 133.15, 135.80, 138.60, 147.99, 151.54, 166.14. Найдено (%): C, 63.56; H, 4.23; N, 14.78. C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено (%): C, 63.82; H, 4.28; N, 14.89.

### **2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этил-[(2-метоксиакридин-9-ил)амино]ацетат (17с)**

Синтез калиевой соли 2-метокси-9-акридинилглицина описан выше в методике для продукта **17а**.

Смесь 1.00 г (3 ммоль) калиевой соли 2-метокси-9-акридинилглицина, 0.69 г (5 ммоль) 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этил метансульфоната и 20 мл ДМФА нагревали при 85 °С в течение 3-4 часов, после чего выпавший осадок метансульфоната калия отфильтровывали, а растворитель упаривали в вакууме. Полученную смолу очищали колоночной хроматографией, элюент – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : ацетон в объемных соотношениях 1 : 1.

Желтый порошок, выход 77 %. Т.пл. 147-148 °С.  $R_f = 0.26$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3370 (N–H); 3086–2842 (C–H); 1728 (C=O<sub>эфир</sub>); 1632, 1562, 1495, 1468 (C=C). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 408 [M + H]<sup>+</sup> (100); 283 [C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup> (45); 237 [C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O – H]<sup>+</sup> (18). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.24 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 3.00 (т, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J=6.2); 3.91 (с, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 4.19 (т, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J=6.2); 4.52 (д, 2 H, NHCH<sub>2</sub>, J=5.1); 7.00 (т, 1 H, C(7)H, J=7.7); 7.41 (д, 1 H, C(3)H, J=9.0); 7.57 (с, 1 H, C(1)H); 7.63 (т, 1 H,

C(6)H, J=7.6); 7.88 – 7.95 (м, 2 H, C(4)H, C(5)H); 8.24 (д, 1 H, C(8)H, J=8.1); 8.78 (с, 1 H, CH<sub>тиазола</sub>). Найдено (%): C, 65.08; H, 5.31; N, 10.25. C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено (%): C, 64.85; H, 5.19; N, 10.31.

*2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этил метансульфонат*

К раствору 7.03 мл (58 ммоль) 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этанола и 12.2 мл (88 ммоль) триэтиламина в 150 мл дихлорметана по каплям добавляли раствор метансульфонил хлорида (5.4 мл, 70 ммоль) в 10 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и смесь перемешивали при 25 °С в течение 4 часов. Выпавший осадок отфильтровывали, фильтрат промывали водой (3 x 50 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, после чего растворитель упаривали. Выход продукта - 92 % (коричневое масло, со временем кристаллизуется).

***N*-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)акридин-9-амин гидрохлорид (18a)**

Темно-красный порошок, выход 68 %. Т.пл. 264-265 °С. R<sub>f</sub> = 0.63. ИК-спектр (KBr), ν/см<sup>-1</sup>: 3437 (N–H); 3090–2739 (C–H); 1628, 1562, 1521, 1489, 1466 (C=C, тиазол. кольцо). Масс-спектр (электроспрей), *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 290 [M – H]<sup>+</sup> (100). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 2.24 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 6.56 (с, 1 H, CH<sub>тиазола</sub>); 7.57 (т, 2 H, C(2)H, C(7)H, J=8.5); 8.04 (т, 2 H, C(3)H, C(6)H, J=8.5); 8.12 (д, 2 H, C(4)H, C(5)H, J=8.6); 8.25 (д, 2 H, C(1)H, C(8)H, J=8.6).

***2*-метил-*N*-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)акридин-9-амин гидрохлорид (18b)**

Темно-красный порошок, выход 63 %. Т.пл. 261-262 °С. R<sub>f</sub> = 0.63. ИК-спектр (KBr), ν/см<sup>-1</sup>: 3445 (N–H); 3080–2747 (C–H); 1620, 1566, 1520, 1497, 1470 (C=C, тиазол. кольцо). Масс-спектр (электроспрей), *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 306 [M + H]<sup>+</sup> (100). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 2.22 (с, 3 H, CH<sub>3</sub> тиазола); 2.49 (с, 3 H, CH<sub>3</sub> акридина); 6.47 (с, 1 H, CH<sub>тиазола</sub>); 7.56 (т, 1 H, C(7)H, J=7.6); 7.91 (д, 1 H, C(3)H, J=8.7); 8.01 – 8.05 (м, 3 H, C(1)H, C(4)H, C(6)H); 8.11 (д, 1 H, C(5)H, J=8.4); 8.20 (д, 1 H, C(8)H, J=8.6).

***2*-метокси-*N*-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)акридин-9-амин (18с)**

Темно-красный порошок, выход 70 %. Т.пл. 247-248 °С. R<sub>f</sub> = 0.63. ИК-спектр (KBr), ν/см<sup>-1</sup>: 3445 (N–H); 3121–2743 (C–H); 1632, 1566, 1524, 1497, 1474 (C=C, тиазол. кольцо). Масс-спектр (электроспрей), *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 322

$[M + H]^+$  (100). ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.20 (с, 3 H,  $CH_3$  тиазола); 3.87 (с, 3 H,  $OCH_3$ ); 6.45 (с, 1 H,  $CH_{\text{тиазола}}$ ); 7.52 – 7.59 (м, 2 H, C(7)H, C(1)H); 7.78 (д, 1 H, C(3)H, J=8.9); 8.00 (т, 1 H, C(6)H, J=7.9); 8.09 – 8.13 (м, 2 H, C(4)H, C(5)H); 8.18 (д, 1 H, C(8)H, J=8.1).

#### ***N*-(1,3-бензотиазол-2-ил)акридин-9-амина гидрохлорид (19a)**

Красный порошок, выход 65 %. Т.пл. 327-328 °С.  $R_f = 0.67$ . ИК-спектр (K Br),  $\nu/cm^{-1}$ : 3434 (N–H); 3063–2828 (C–H); 1640, 1566, 1505, 1466 (C=C, тиазол. кольцо). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 328  $[M + H]^+$  (100). ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 7.23 (т, 1 H, C(3a)H, J=8.0); 7.38 – 7.43 (м, 2 H, C(1a)H, C(2a)H); 7.66 – 7.71 (м, 3 H, C(2)H, C(7)H, C(4a)H); 8.15 (т, 2 H, C(3)H, C(6)H, J=8.5); 8.27 (д, 2 H, C(4)H, C(5)H, J=8.6); 8.39 (д, 2 H, C(1)H, C(8)H, J=8.6). Найдено (%): C, 66.28; H, 3.85; N, 11.37.  $C_{20}H_{13}N_3S \cdot HCl$ . Вычислено (%): C, 66.02; H, 3.88; N, 11.55.

#### ***N*-(1,3-бензотиазол-2-ил)-2-метилакридин-9-амина гидрохлорид (19b)**

Красный порошок, выход 60 %. Т.пл. 281-282 °С.  $R_f = 0.68$ . ИК-спектр (K Br),  $\nu/cm^{-1}$ : 3445 (N–H); 3067–2782 (C–H); 1624, 1566, 1501, 1466 (C=C, тиазол. кольцо). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 342  $[M + H]^+$  (100). ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.52 (с, 3 H,  $CH_3$ ); 7.19 (т, 1 H, C(3a)H, J=7.5); 7.35 – 7.40 (м, 2 H, C(1a)H, C(2a)H); 7.65 – 7.68 (м, 2 H, C(4a)H, C(7)H); 8.02 (д, 1 H, C(3)H, J=8.4); 8.11 – 8.15 (м, 2 H, C(1)H, C(6)H); 8.23 (д, 1 H, C(4)H, J=8.8); 8.29 (д, 1 H, C(5)H, J=8.7); 8.33 (д, 1 H, C(8)H, J=8.6).

#### ***N*-(1,3-бензотиазол-2-ил)-2-метоксиакридин-9-амина гидрохлорид (19c)**

Красный порошок, выход 68 %. Т.пл. 277-278 °С.  $R_f = 0.68$ . ИК-спектр (K Br),  $\nu/cm^{-1}$ : 3438 (N–H); 3098–2735 (C–H); 1620, 1566, 1493, 1462 (C=C, тиазол. кольцо). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 358  $[M + H]^+$  (100). ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 3.90 (с, 3 H,  $OCH_3$ ); 7.20 (т, 1 H, C(3a)H, J=7.8); 7.35 (д, 1 H, C(1a)H, J=8.0); 7.40 (т, 1 H, C(2a)H, J=7.8); 7.60 (д, 1 H, C(1)H, J=2.6); 7.67 (м, 2 H, C(7)H, C(4a)H); 7.88 (дд, 1 H, C(3)H, J=9.3, J=2.6); 8.10 (т, 1 H, C(6)H, J=7.6); 8.25 (м, 2 H, C(4)H, C(5)H); 8.32 (д, 1 H, C(8)H, J=8.6).

***N*-(6-нитро-1,3-бензотиазол-2-ил)акридин-9-амина гидрохлорид (19d)**

Оранжевый порошок, выход 60 %. Т.пл. 311-312 °С.  $R_f = 0.68$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3418 (N–H); 3109–2859 (C–H); 1636, 1597, 1566, 1470 (C=C, тиазол. кольцо); 1532 (NO<sub>2</sub>). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 373 [M + H]<sup>+</sup> (100). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 7.53 (д, 1 H, C(1a)H, J=8.9); 7.67 (т, 2 H, C(2)H, C(7)H, J=7.6); 8.14 (т, 2 H, C(3)H, C(6)H, J=7.3); 8.22 (д, 2 H, C(4)H, C(5)H, J=8.8); 8.27 (дд, 1 H, C(2a)H, J=8.9, J=2.4); 8.38 (д, 2 H, C(1)H, C(8)H, J=8.5); 8.73 (с, 1 H, C(4a)H). Найдено (%): C, 58.96; H, 3.24; N, 13.85. C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S·HCl. Вычислено (%): C, 58.75; H, 3.20; N, 13.70.

**2-метил-*N*-(6-нитро-1,3-бензотиазол-2-ил)акридин-9-амина гидрохлорид (19e)**

Оранжевый порошок, выход 51 %. Т.пл. 296-297 °С.  $R_f = 0.68$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3422 (N–H); 3082–2820 (C–H); 1628, 1562, 1466 (C=C, тиазол. кольцо); 1520 (NO<sub>2</sub>). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 387 [M + H]<sup>+</sup> (100). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.54 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 7.50 (д, 1 H, C(1a)H, J=8.9); 7.68 (т, 1 H, C(7)H, J=7.8); 8.04 (дд, 1 H, C(3)H, J=8.8, J=1.7); 8.14 (т, 1 H, C(6)H, J=8.5); 8.19 (с, 1 H, C(1)H); 8.23 (д, 1 H, C(4)H, J=8.8); 8.26 – 8.30 (м, 2 H, C(2a)H, C(5)H); 8.36 (д, 1 H, C(8)H, J=8.6); 8.69 (с, 1 H, C(4a)H).

**2-метокси-*N*-(6-нитро-1,3-бензотиазол-2-ил)акридин-9-амина гидрохлорид (19f)**

Оранжевый порошок, выход 54 %. Т.пл. 285-286 °С.  $R_f = 0.68$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3441 (N–H); 3083–2826 (C–H); 1645, 1574, 1466 (C=C, тиазол. кольцо); 1524 (NO<sub>2</sub>). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 403 [M + H]<sup>+</sup> (100). ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 3.90 (с, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 7.49 (д, 1 H, C(1a)H, J=8.9); 7.58 (с, 1 H, C(1)H); 7.67 (т, 1 H, C(7)H, J=7.6); 7.87 (д, 1 H, C(3)H, J=8.2); 8.09 (т, 1 H, C(6)H, J=7.4); 8.19 – 8.21 (м, 2 H, C(4)H, C(5)H); 8.26 (дд, 1 H, C(2a)H, J=8.9, J=2.4); 8.32 (д, 1 H, C(8)H, J=8.6); 8.70 (с, 1 H, C(4a)H).

### ***N*-[(5-метилфуран-2-ил)метил]акридин-9-амина гидрохлорид (20a)**

Темно-желтый порошок, выход 63 %. Т.пл. 187-188 °С.  $R_f = 0.06$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3421 (N–H); 3065–2783 (C–H); 1637, 1591, 1532, 1481 (C=C). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 289  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (55); 195  $[\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2 + \text{H}]^+$  (100). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.25 (с, 3 H,  $\text{CH}_3$ ); 5.26 (с, 2 H, C(1a) $\text{H}_2$ ); 6.09 (д, 1 H, C(3a)H,  $J=3.1$ ); 6.45 (д, 1 H, C(2a)H,  $J=3.1$ ); 7.54 (т, 2 H, C(2)H, C(7)H,  $J=7.2$ ); 7.97 – 8.02 (м, 4 H, C(4)H, C(5)H, C(3)H, C(6)H); 8.65 (д, 2 H, C(1)H, C(8)H,  $J=8.3$ ); 10.36 (т, 1 H, NH,  $J=6.0$ ). Найдено (%): C, 69.94; H, 5.40; N, 8.72.  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}\cdot\text{HCl}$ . Вычислено (%): C, 70.26; H, 5.28; N, 8.62.

### **2-метил-*N*-[(5-метилфуран-2-ил)метил]акридин-9-амина гидрохлорид (20b)**

Темно-желтый порошок, выход 60 %. Т.пл. 304-305 °С.  $R_f = 0.07$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3430 (N–H); 3102–2787 (C–H); 1632, 1588, 1528, 1487 (C=C). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 303  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (79); 209  $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2 + \text{H}]^+$  (100). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.25 (с, 3 H,  $\text{CH}_3$ ); 5.24 (с, 2 H, C(1a) $\text{H}_2$ ); 6.09 (д, 1 H, C(3a)H,  $J=2.5$ ); 6.44 (д, 1 H, C(2a)H,  $J=3.0$ ); 7.53 (т, 1 H, C(7)H,  $J=7.4$ ); 7.85 (д, 1 H, C(3)H,  $J=8.6$ ); 7.90 (т, 1 H, C(6)H,  $J=7.6$ ); 7.95 – 7.97 (м, 2 H, C(4)H, C(5)H); 8.45 (с, 1 H, C(1)H); 8.62 (д, 1 H, C(8)H,  $J=8.6$ ); 10.14 (т, 1 H, NH,  $J=5.9$ ).

### **2-метокси-*N*-[(5-метилфуран-2-ил)метил]акридин-9-амина гидрохлорид (20c)**

Темно-желтый порошок, выход 65 %. Т.пл. 317-318 °С.  $R_f = 0.06$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3407 (N–H); 3163–2774 (C–H); 1630, 1601, 1572, 1491 (C=C). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 319  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (71); 225  $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$  (100). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.25 (с, 3 H,  $\text{CH}_3$ ); 3.91 (с, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ); 5.24 (с, 2 H, C(1a) $\text{H}_2$ ); 6.10 (д, 1 H, C(3a)H,  $J=3.1$ ); 6.44 (д, 1 H, C(2a)H,  $J=3.0$ ); 7.53 (т, 1 H, C(7)H,  $J=7.3$ ); 7.71 (дд, 1 H, C(3)H,  $J=9.3$ ,  $J=2.4$ ); 7.91 – 7.99 (м, 4 H, C(1)H, C(4)H, C(5)H, C(6)H); 8.58 (д, 1 H, C(8)H,  $J=8.9$ ); 9.95 (т, 1 H, NH,  $J=5.9$ ).

**2-метокси-*N*-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)акридин-9-амина  
гидрохлорид (20d)**

Темно-желтый порошок, выход 48 %. Т.пл. 199-200 °С.  $R_f = 0.69$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3435 (N–H); 3086–2751 (C–H); 1630, 1586, 1557, 1518, 1487 (C=C). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 306  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (100). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.42 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 3.90 (с, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 6.21 (с, 1 H, CH<sub>изоксазол.</sub>); 7.60 (т, 1 H, C(7)H, J=7.7); 7.83 – 7.85 (м, 2 H, C(1)H, C(3)H); 8.04 (т, 1 H, C(6)H, J=7.6); 8.16 (д, 1 H, C(4)H, J=8.7); 8.21 – 8.24 (м, 2 H, C(5)H, C(8)H).

***N*-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)акридин-9-амина гидрохлорид (21a)**

Желтый порошок, выход 25 %. Т.пл. 249-250 °С.  $R_f = 0.57$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3443 (N–H); 3076–2755 (C–H); 1630, 1601, 1547, 1487 (C=C). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 293  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (100). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.52 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 7.53 (т, 2 H, C(2)H, C(7)H, J=7.4); 7.96 – 8.02 (м, 4 H, C(3)H, C(6)H, C(4)H, C(5)H); 8.23 (д, 2 H, C(1)H, C(8)H, J=8.2). Найдено (%): C, 58.25; H, 3.92; N, 16.88. C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>S·HCl. Вычислено (%): C, 58.44; H, 3.98; N, 17.04.

**2-метокси-*N*-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)акридин-9-амина  
гидрохлорид (21c)**

Коричневый порошок, выход 31 %. Т.пл. 217-218 °С.  $R_f = 0.58$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3435 (N–H); 3054–2776 (C–H); 1625, 1566, 1485 (C=C). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 323  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (100). ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.49 (с, 3 H, CH<sub>3</sub>); 3.89 (с, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 7.54 (с, 1 H, C(1)H); 7.60 (т, 1 H, C(7)H, J=7.4); 7.81 (дд, 1 H, C(3)H, J=9.3, J=2.6); 8.03 (т, 1 H, C(6)H, J=7.3); 8.18 – 8.22 (м, 3 H, C(4)H, C(5)H, C(8)H); 8.73 (уш. с, 1 H, NH).

***N*-(5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)акридин-9-амина гидрохлорид (21d)**

Коричневый порошок, выход 27 %. Т.пл. 243-244 °С.  $R_f = 0.61$ . ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3450 (N–H); 3067–2751 (C–H); 1632, 1608, 1566, 1483 (C=C). Масс-спектр (электроспрей),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 307  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (100). ЯМР  $^1\text{H}$



(ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.22 (т, 3 Н, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, J=7.5); 2.86 (к, 2 Н, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J=7.4); 7.59 (т, 2 Н, C(2)H, C(7)H, J=7.6); 8.04 – 8.10 (м, 4 Н, C(3)H, C(6)H, C(4)H, C(5)H); 8.27 (д, 2 Н, C(1)H, C(8)H, J=8.5).

### **Общий метод синтеза соединений 22**

К раствору 4.7 ммоль соответствующего 9-хлоракридина в 25 мл сухого ДМФА добавляли 4.7 ммоль соответствующего амина и смесь нагревали при 110-120 °С в течение 3-4 часов. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 50 мл ацетона. Выпавший осадок отфильтровывали, и многократно промывали небольшими порциями ацетона до исчезновения всех примесей и исходных веществ. Технический продукт перекристаллизовывали 3 раза из ДМФА.

### **2-метил-N-(2-метилакридин-9-ил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)акридин-9-амина дигидрохлорид (22a)**

Коричневый порошок, выход 51 %. Т.пл. 215-216 °С. R<sub>f</sub> = 0.64. ИК-спектр (KBr), ν/см<sup>-1</sup>: 3052–2784 (C–H); 1621, 1572, 1543, 1492, 1474 (C=C). Масс-спектр (электроспрей), m/z (I<sub>отн</sub> (%)): 498 [M + H]<sup>+</sup> (100). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 2.46 (с, 3 Н, CH<sub>3</sub>); 2.64 (с, 3 Н, CH<sub>3</sub>); 2.69 (с, 3 Н, CH<sub>3</sub>); 7.57 (т, 1 Н, J=7.7); 7.68 – 7.71 (м, 2 Н); 7.85 (дд, 1 Н, J=8.9, J=1.6); 7.91 (т, 1 Н, J=7.6); 7.96 (дд, 1 Н, J=8.8, J=1.6); 7.99 (ддд, 1 Н, J=8.6, J=6.9, J=1.3); 8.03 (м, 1 Н); 8.06 (с, 1 Н); 8.10 – 8.14 (м, 2 Н); 8.20 – 8.25 (м, 2 Н); 8.30 (д, 1 Н, J=8.7).

### **2-метокси-N-(2-метоксикакридин-9-ил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)акридин-9-амина дигидрохлорид (22b)**

Коричневый порошок, выход 55 %. Т.пл. 230-231 °С. R<sub>f</sub> = 0.64. ИК-спектр (KBr), ν/см<sup>-1</sup>: 3084–2845 (C–H); 1630, 1610, 1572, 1551, 1476 (C=C). Масс-спектр (электроспрей), m/z (I<sub>отн</sub> (%)): 530 [M + H]<sup>+</sup> (100). ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 2.64 (с, 3 Н, CH<sub>3</sub>); 3.66 (с, 3 Н, OCH<sub>3</sub>); 4.07 (с, 3 Н, OCH<sub>3</sub>); 6.96 (с, 1 Н); 7.40 (с, 1 Н); 7.70 (дд, 1 Н, J=9.5, J=2.6); 7.75 (т, 1 Н, J=7.7); 7.79 (дд, 1 Н, J=9.3, J=2.3); 7.85 (т, 1 Н, J=7.6); 7.94 (т, 1 Н, J=7.7); 8.10 (т, 1 Н, J=7.6); 8.16 – 8.27 (м, 5 Н); 8.31 (д, 1 Н, J=8.7).

## Определение противомикробной активности

В чашки Петри, установленные на строго горизонтальной поверхности, заливали расплавленную агаровую среду, предварительно засеянную тест-штаммами микроорганизмов.

Взвеси каждого вида микроорганизмов, приготовленные по стандарту мутности на 10 ЕД, засевали на чашки Петри. В качестве посевного материала использовали суточные культуры. Микробная нагрузка составляла 1000000 микробных клеток в 1 мл.

Для определения противомикробной активности исследуемых соединений готовили их растворы концентрацией 1.0 % и 2.0 %, которые помещали в центр цилиндра (0.1 мл). В качестве образца сравнения использовали стандартный раствор риванола или метронидазола в тех же концентрациях. Далее чашки инкубировали при температуре  $37 \pm 1$  °С в течение 20 ч.

Диаметр зон ингибирования роста тест-микробов измеряли при помощи микролинейки с точностью до 1 мм [116, 142].

Испытания проводили на следующих тест-штаммах: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Candida albicans* NCTC 2625, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

## ВЫВОДЫ

1. Разработаны эффективные способы получения новых производных акридона и акридина: сложных эфиров акридонкарбоновых кислот (2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловых, 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этиловых, тетрагидрофуран-2-илметиловых и фуран-2-илметиловых, 4-(3*H*-1,2-дитиол-3-тион-5-ил)фениловых), амидов акридонкарбоновых кислот, содержащих фрагменты тиазола, изооксазола, тиadiaзола, фурана, а также серии *N*<sup>9</sup>-замещенных акридин-9-аминов.

2. Определены кинетические параметры реакций переэтерификации бутиловых эфиров акридонкарбоновых кислот 4-метил-5-(2-гидроксиэтил)тиазолом, выявлена термическая устойчивость полученных 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловых эфиров.

3. Найдено, что при взаимодействии 9-хлоракридинов с 2-амино-5-метил-тиадиазолами в ДМФА при 120 °С образуется как вторичный *N*<sup>9</sup>-замещенный акридин-9-амин, так и третичный, не характерный для реакций 9-хлоракридинов с различными аминами, что подтверждается данными ВЭЖХ-МС анализа и ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектроскопии. Чем выше электронодонорные свойства заместителя во 2 положении акридиновой трициклической системы, тем выше выход третичного амина.

4. Выявлены в результате расчетов в ПО PASS Professional 2010.1 наиболее вероятные типы активности синтезированных производных акридонкарбоновых кислот и *N*<sup>9</sup>-замещенных акридин-9-аминов: противовирусная, антибактериальная, противоопухолевая, антипротозойная.

5. Впервые исследована *in vitro* антибактериальная активность ряда полученных продуктов против группы тест-штаммов патогенных микроорганизмов. Показано, что соединения **1b**, **3a**, **4a**, **6a**, **12c**, **13a**, **13b**, **15d**, **16a** по некоторым показателям ингибируют рост микроорганизмов более эффективно, чем известные антибактериальные препараты риванол и метронидазол.

6. Установлен ряд закономерностей влияния структуры полученных веществ на их противомикробную активность: введение атома фтора во 2 положение 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этилового эфира АУК увеличивает антибактериальную активность, в 4 положение – уменьшает; какая-либо модификация структуры 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этилового эфира АУК не сопровождается увеличением активности; введение нитрогруппы в 5 положение фуранового цикла фуран-2-илметилового эфира АУК не приводит к увеличению противомикробного действия; активность *N*-(1,3-бензотиазол-2-ил)акридин-9-амин ниже, чем у аналога с нитрогруппой в 6 положении бензотиазольного фрагмента; активность 2-метокси-*N*-[2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил]акридин-9-амин выше, чем у аналога без заместителя в акридиновом фрагменте.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Пелевин Н.А. Исследование циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот: Диссертация кандидата химических наук. Курск. 2011. 124 с.
2. Маркович Ю.Д., Пелевин Н.А., Кудрявцева Т.Н., Лоторев Д.С. Изучение кинетики реакций циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот с использованием тонкослойной хроматографии с денситометрией // Зав. лабор. Диагностика материалов. 2008. № 4. С. 7-10.
3. Szulc Z., Mlochowski J., Palus J. Synthesis of carbocyclic derivatives of 9 (10H)-acridinone, 9H-carbazole and 10H-phenothiazine 5,5-dioxide as potential immunomodulating agents // J. Prakt. Chem. 1988. V. 330. P. 1023-1029.
4. Szulc Z. Synthesis of halogen derivatives of 9-oxo-10-acridineacetic acid as potential interferon inducers // J. Prakt. Chem. 1987. V. 329. P. 741-744.
5. Pelevin N.A., Markovich Yu.D., Nazarov G.V., Galan S.E., Kudryavtseva T.N., Brylev M.I. The rate of cyclization of 2'- and 4'-substituted diphenylamine-2-carboxylic acids in sulfuric acid as a function of the electronic properties of substituents // Russ. Chem. Bull. 2011. V. 60. P. 590-592.
6. Stewart G.M., Rewcastle G.W., Denny W.A. Synthesis of substituted 9-oxo-9,10-dihydroacridine-4-carboxylic acids. I. Factors affecting the direction of ring closure of substituted *N*-(2-carboxyphenylamino)benzoic acids // Aust. J. Chem. 1984. V. 37. P. 1939-1950.
7. Stankiewicz-Drogon A., Palchykovska L.G., Kostina V.G., Alexeeva I.V., Shved A.D., Boguszewska-Chachulska A.M. New acridone-4-carboxylic acid derivatives as potential inhibitors of Hepatitis C virus infection // Bioorg. Med. Chem. 2008. V.16. P. 8846-8852.
8. Atwell G.J., Cain B.F., Baguley B.C., Finlay G.J., Denny W.A. Potential antitumor agents. Part 43. Synthesis and biological activity of dibasic 9-

aminoacridine-4-carboxamides, a new class of antitumor agent // *J. Med. Chem.* 1984. V. 27. P. 1481-1485.

9. Brana M.F., Casarrubios L., Dominguez G., Fernandez C., Perez J.M., Quiroga A.G., Navarro-Ranninger C., de Pascual-Teresa B. Synthesis, cytotoxic activities and proposed mode of binding of a series of bis{[(9-oxo-9,10-dihydroacridine-4-carbonyl)-amino]alkyl}alkylamines // *Eur. J. Med. Chem.* 2002. V. 37. P. 301-313.

10. Boumendjel A., Macalou S., Ahmed-Belkacem A., Blanc M., Pietro A. Acridone derivatives: Design, synthesis, and inhibition of breast cancer resistance protein ABCG2 // *Bioorg. Med. Chem.* 2007. V. 15. P. 2892-2897.

11. Nahmany M., Melman A. Facile acylation of sterically hindered alcohols through ketene intermediates // *Org. Lett.* 2001. V. 3. P. 3733-3735.

12. Гершкович А.А., Кибирев В.К. ХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ПЕПТИДОВ. Киев: Наукова думка. 1992. 360 с.

13. Hassner A., Alexanian V. Direct room temperature esterification of carboxylic acids // *Tetrahedron Lett.* 1978. V. 19. P. 4475-4478.

14. Zhao H., Pendri A., Greenwald R.B. General procedure for acylation of 3° alcohols: scandium triflate/DMAP reagent // *J. Org. Chem.* 1998. V. 63. P. 7559-7562.

15. Kamal A., Srinivas O., Ramulu P., Ramesh G., Praveen Kumar P. Synthesis of C8-linked pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine-acridone/ acridine hybrids as potential DNA-binding agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004. V. 14. P. 4107-4111.

16. Cuenca F., Moore M.J., Johnson K., Guyen B., De Cian A., Neidle S. Design, synthesis and evaluation of 4,5-di-substituted acridone ligands with high G-quadruplex affinity and selectivity, together with low toxicity to normal cells // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. V. 19. P. 5109-5113.

17. Hughes D.L., Reamer R.A., Bergan J.J., Grabowski E.J.J. A mechanistic study of the Mitsunobu esterification reaction // *J. Am. Chem. Soc.* 1988. V. 110. P. 6487-6491.

18. Hagiwara Y., Hasegawa T., Shoji A., Kuwahara M., Ozaki H., Sawai H. Acridone-tagged DNA as a new probe for DNA detection by fluorescence resonance energy transfer and for mismatch DNA recognition // *Bioorg. Med. Chem.* 2008. V. 16. P. 7013-7020.
19. Shoji A., Hasegawa T., Kuwahara M., Ozaki H. and Sawai H. Chemico-enzymatic synthesis of a new fluorescent-labeled DNA by PCR with a thymidine nucleotide analogue bearing an acridone derivative // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007. V. 17. P. 776-779.
20. Dzierzbicka K., Kołodziejczyk A.M. Synthesis and antitumor activity of conjugates of muramyl dipeptide or normuramyl dipeptide with hydroxyacridine/acridone derivatives // *J. Med. Chem.* 2003. V. 46. P. 183-189.
21. David-Cordonnier M.H., Hildebrand M.P., Baldeyrou B., Lansiaux A., Keuser C., Benzschawel K., Lemster T., Pindur U. Design, synthesis and biological evaluation of new oligopyrrole carboxamides linked with tricyclic DNA-intercalators as potential DNA ligands or topoisomerase inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* 2007. V. 42. P. 752-771.
22. Otera J., Nishikido J. Esterification: methods, reactions, and applications. Wiley. 2009. 432 p.
23. Tonelli M., Vettoretti G., Tasso B., Novelli F., Boido V., Sparatore F., Busonera B., Ouhtit A., Farci P., Blois S., Giliberti G., La Colla P. Acridine derivatives as anti-BVDV agents // *Antiviral Research.* 2011. V. 91. P. 133-141.
24. Nguyen T.H., Lee C.Y., Teruya K., Ong W.Y., Doh-ura K., Go M.L. Antiprion activity of functionalized 9-aminoacridines related to quinacrine // *Bioorg. Med. Chem.* 2008. V. 16. P. 6737-6746.
25. Gellerman G., Gaisin V., Brider T. One-pot derivatization of medicinally important 9-aminoacridines by reductive amination and  $S_NAr$  reaction // *Tetrahedron Lett.* 2010. V. 51. P. 836-839.
26. Pat. U.S. 20120220537 A1. 9-Aminoacridine derivatives, their preparation and uses / Gellerman G. заявл. 01.11.2010; опубл. 30.08.2012.

27. Gellerman G., Waintraub S., Albeck A., Gaisin V. One-pot synthesis of novel antiproliferative 9-aminoacridines // *Eur. J. Org. Chem.* 2011. № 22. P. 4176-4182.
28. Stankiewicz-Drogon A., Dorner B., Erker T., Boguszevska-Chachulska A.M. Synthesis of new acridone derivatives, inhibitors of NS3 helicase, which efficiently and specifically inhibit subgenomic HCV replication // *J. Med. Chem.* 2010. V. 53. P. 3117-3126.
29. Zarubaeв V.V., Slita A.V., Krivitskaya V.Z., Sirotkin A.K., Kovalenko A.L., Chatterjee N.K. Direct antiviral effect of cycloferon (10-carboxymethyl-9-acridanone) against adenovirus type 6 in vitro // *Antiviral Research.* 2003. V. 58. P. 131-137.
30. E. Pat. 1970372 A2. Salts of 9-oxoacridine-10-acetic acid with 1-alkylamino-1-desoxy-polyols / Surkov K.G. заявл. 17.11.2006; опубли. 17.09.2008.
31. Ершов Ф.И., Романцов М.Г., Коваленко А.Л., Исаков В.А., Аспель Ю.В., Циклоферон 12.5% для инъекций: итоги и перспективы клинического применения. Санкт-Петербург: НТФФ "Полисан". 1999. 80 с.
32. Пат. РФ 2135474. Соли 1-дезоксид-1-N-метиламиногексаспиртов с N-акридонуксусной кислотой, обладающие иммуномодулирующей активностью, и лекарственное средство на их основе / Травкин О.В. заявл. 19.08.1998; опубли. 27.08.1999.
33. Пат. РФ 2203671. Противовирусный лекарственный препарат для перорального применения / Алексеева Л.Е., Коваленко А.Л. заявл. 25.03.2002; опубли. 10.05.2003.
34. Пат. РФ 2480206. Способ иммунокоррекции основного курса лечения деструктивных форм туберкулеза легких / Коломиец В.М., Масленников А.А., Гусева В.А., Рублева Н.В. заявл. 17.04.2012; опубли. 27.04.2013.
35. Пат. РФ 2504374. Способ неспецифической этиологической противовирусной терапии при воспалительных и гиперпластических



заболеваниях носоглотки у детей / Сидорова Е.А. заявл. 05.06.2012; опубл. 20.01.2014.

36. Пат. РФ 2414221. Фармацевтическая композиция на основе циклоферона местного и наружного применения для лечения гнойно-деструктивных поражений слизистой и кожи, общесистемных заболеваний при иммунодефицитных состояниях / Межбурд Е.В., Косякова Н.И., Мурашев А.Н. заявл. 04.12.2008; опубл. 20.03.2011.

37. Пат. РФ 2404773. Фармацевтическая композиция на основе акридонуксусной кислоты и ее соединений для лечения гнойно-деструктивных поражений слизистой и кожи, общесистемных заболеваний при иммунодефицитных состояниях / Межбурд Е.В., Косякова Н.И., Мурашев А.Н. заявл. 04.12.2008; опубл. 27.11.2010.

38. Pat. U.S. 2010/0144780 A1. Salts and mixture of 9-охоacridine-10-acetic acid with 1-alkylamino-1-desoxy-polyols, pharmaceutical compositions containing said agents and treatment methods / Surkov K.G. заявл. 17.11.2006; опубл. 10.06.2010.

39. Пат. РФ 2538083. Способ лечения поражения вегетативных парасимпатических узлов головы герпесвирусной этиологии / Николаева А.А., Журавлев В.П. заявл. 20.08.2013; опубл. 10.01.2015.

40. Pat. U.S. 20050124664 A1. Urea thiadiazole inhibitors of plasminogen activator inhibitor-1 / Sartori E., Maillet M., Paugam M., Nicolai E., Lawrence M. заявл. 20.10.2004; опубл. 09.06.2005.

41. Pat. U.S. 2010/0087399 A1. Use of 9-охоacridine-10-acetic acid, salts and esters thereof in combination therapy of ovarian cancer / Surkov K.G. заявл. 29.09.2009; опубл. 08.04.2010.

42. Пат. WO 1997/002034. Противοинфекционное, противовоспалительное и противоопухолевое лекарственное средство / Травкин О.В., Яковлева Е.В. заявл. 11.04.1996; опубл. 23.01.1997.

43. Pat. U.S. 2012/0184578 A1. Composition comprising hepatic therapeutic active for treating liver diseases, certain cancers and liver health maintenance / Teow V.I. заявл. 14.01.2011; опубл. 19.07.2012.

44. Моисеев С.И., Абдулкадыров К.М., Бубнова Л.Н., Глазнова Т.В., Розанова О.Е., Павлова И.Е., Балашова В.А., Коваленко А.Л. Иммуномодулятор циклоферон в комплексном лечении больных с острыми нелимфобластными лейкозами // Циклоферон в клинической онкологии, реф. сб. Санкт-Петербург. 2009. С. 22-28.

45. Пат. РФ 2093510. Соли 2-дезоксид-2-амино (или 2-метиламино)-D-глюкозы с N-акридонуксусной кислотой, обладающие противомикробной активностью / Травкин О.В., Яковлева Е.В. заявл. 26.09.1996; опубл. 20.10.1997.

46. Пат. РФ 2496475. Фармацевтическая композиция и набор для лечения бактериальных инфекций / Иващенко А.В., Бычко В.В., Ткаченко С.Е. заявл. 26.10.2011; опубл. 27.10.2013.

47. Пат. РФ 2441656. Способ санации стафилококковых бактерионосителей / Бухарин О.В., Карташова О.Л., Киргизова С.Б., Потехина Л.П., Зверев А.Ф. заявл. 27.08.2010; опубл. 10.02.2012.

48. Пат. WO 02/074311 A1. Противоопухолевый, противовирусный, антибактериальный, противопаразитный, противовоспалительный, иммуномодулирующий и противогрибковый лекарственный препарат, способ его изготовления и лекарственные формы / Травкин О.В., Яковлева Е.В. заявл. 18.03.2002; опубл. 26.09.2002.

49. Kumar R., Kaur M., Bahia M.S., Silakari O. Synthesis, cytotoxic study and docking based multidrug resistance modulator potential analysis of 2-(9-oxoacridin-10(9H)-yl)-N-phenyl acetamides // Eur. J. Med. Chem. 2014. V. 80. P. 83-91.

50. Antonini I., Polucci P., Magnano A., Gatto B., Palumbo M., Menta E., Pescalli N., Martelli S. Design, synthesis, and biological properties of new

bis(acridine-4-carboxamides) as anticancer agents // *J. Med. Chem.* 2003. V. 46. P. 3109-3115.

51. Antonini I., Polucci P., Jenkins T.C., Kelland L.R., Menta E., Pescalli N., Stefanska B., Mazerski J., Martelli S. 1-[( $\omega$ -Aminoalkyl)amino]-4-[N-( $\omega$ -aminoalkyl)carbonyl]-9-oxo-9,10-dihydroacridines as intercalating cytotoxic agents: synthesis, DNA binding, and biological evaluation // *J. Med. Chem.* 1997. V. 40. P. 3749-3755.

52. Singh P., Kaur J., Yadav B., Komath S. S. Design, synthesis and evaluations of acridone derivatives using *Candida albicans* — search for MDR modulators led to the identification of an anti-candidiasis agent // *Bioorg. Med. Chem.* 2009. V. 17. P. 3973-3979.

53. Singh P., Kaur J., Yadav B., Komath S. S. Targeting efflux pumps — in vitro investigations with acridone derivatives and identification of a lead molecule for MDR modulation // *Bioorg. Med. Chem.* 2010. V.18. P. 4212-4223.

54. Pat. U.S. 2012/0015373 A1. Acridone derivatives as labels for fluorescence detection of target materials / Smith J.A., West R.M. заявл. 15.09.2011; опубли. 19.01.2012.

55. Smith J.A., West R.M., Allen M. Acridones and quinacridones: novel fluorophores for fluorescence lifetime studies // *J. Fluorescence.* 2004. V. 14. P. 151-171.

56. Zhao X., Wang H., Ding C., Suo Y., Sun J., Chen G., Sun X., You J. Determination of free fatty acids from soil and bryophyte by HPLC with fluorescence detection and identification with mass spectrometry // *Chin. J. Anal. Chem.* 2006. V. 34. P. 150-155.

57. Fan X., You J., Kang J., Ou Q., Zhu Q. New reagents for determination of amino acids by liquid chromatography with pre-column fluorescence derivatization // *Anal. Chim. Acta.* 1998. V. 367. P. 81-91.

58. You J., Zhang W., Zhang Q., Zhang L., Yan C., Zhang Y. Development of a precolumn derivatization method for the determination of free

amines in wastewater by high-performance liquid chromatography via fluorescent detection with 9-(2-hydroxyethyl)acridone // *Anal. Chem.* 2002. V. 74. P. 261-269.

59. Zhao X., Suo Y. Analysis of primary aromatic amines using precolumn derivatization by HPLC fluorescence detection and online MS identification // *J. Sep. Sci.* 2008. V. 31. P. 646-658.

60. Karak D., Banerjee A., Sahana A., Guha S., Lohar S., Adhikari S.S., Das D. 9-Acridone-4-carboxylic acid as an efficient Cr(III) fluorescent sensor: Trace level detection, estimation and speciation studies // *J. Hazard. Mater.* 2011. V. 188. P. 274-280.

61. Mihindukulasuriya S.H., Morcone T.K., McGown L.B. Characterization of acridone dyes for use in four-decay detection in DNA sequencing // *Electrophoresis.* 2003. V. 24. P. 20-25.

62. Ершов Ф.И., Киселев В.И., Киселев О.И., Пиотровский Л.Б., Деева Э.Г., Павловская Я.В. Структурно-функциональный анализ биологической активности производных акридина. // *Вестник Российской Академии медицинских наук.* 2004. № 2. С. 29-34.

63. Howell L.A., Gulam R., Mueller A., O'Connell M.A., Searcey M. Design and synthesis of threading intercalators to target DNA // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010. V. 20. P. 6956-6959.

64. Denny W.A., Atwell G.J., Rewcastle G.W., Baguley B.C. Potential antitumor agents. Part 49. 5-Substituted derivatives of N-[2-(dimethylamino)ethyl]-9-aminoacridine-4-carboxamide with *in vivo* solid-tumor activity // *J. Med. Chem.* 1987. V. 30. P. 658-663.

65. Pat. U.S. 2003/0207909 A1. Therapeutic acridone and acridine compounds / Neidle S., Harrison R.J., Kelland L.R., Gowan S.M., Read M.A., Reszka A. заявл. 06.07.2001; опубл. 06.11.2003.

66. Pat. U.S. 2009/0069301 A1. Acridine and quinoline derivatives as sirtuin modulators / Milburn M., Milne J., Bemis J., Nunes J.J., Xie R., Normington K.D. заявл. 03.03.2006; опубл. 12.03.2009.

67. Pat. U.S. 2002/0169183 A1. Acridines as stimulators for Fas-mediated apoptosis / Villar H.O., Laborde E. заявл. 22.02.2002; опубли. 14.11.2002.
68. Howell L.A., Bowater R.A., O'Connell M.A., Reszka A.P., Neidle S., Searcey M. Synthesis of small molecules targeting multiple DNA structures using click chemistry // ChemMedChem. 2012. V. 7. P. 792-804.
69. Csuk R., Barthel A., Brezesinski T., Raschke C. Synthesis of dimeric acridine derived antivirals // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004. V. 14. P. 4983-4985.
70. Goodell J.R., Madhok A.A., Hiasa H., Ferguson D.M. Synthesis and evaluation of acridine- and acridone-based anti-herpes agents with topoisomerase activity // Bioorg. Med. Chem. 2006. V. 14. P. 5467-5480.
71. Chilin A., Marzaro G., Marzano C., Dalla Via L., Ferlin M.G., Pastorini G., Guiotto A. Synthesis and antitumor activity of novel amsacrine analogs: the critical role of the acridine moiety in determining their biological activity // Bioorg. Med. Chem. 2009. V. 17. P. 523-529.
72. Jurlina J.L., Lindsay A., Packer J.E., Baguley B.C., Denny W.A. Redox chemistry of the 9-anilinoacridine class of antitumor agents // J. Med. Chem. 1987. V. 30. P. 473-480.
73. Bacherikov V.A., Chou T.C., Dong H.J., Zhang X., Chen C.H., Lin Y.W., Tsai T.J., Lee R.Z., Liu L.F., Su T.L. Potent antitumor 9-anilinoacridines bearing an alkylating N-mustard residue on the anilino ring: synthesis and biological activity // Bioorg. Med. Chem. 2005. V. 13. P. 3993-4006.
74. Redko B., Albeck A., Gellerman G. Facile synthesis and antitumor activity of novel *N*(9) methylated AHMA analogs // New J. Chem. 2012. V. 36. P. 2188-2191.
75. Kapuriya N., Kapuriya K., Zhang X., Chou T.C., Kakadiya R., Wu Y.T., Tsai T.H., Chen Y.T., Lee T.C., Shah A., Naliapara Y., Su T.L. Synthesis and biological activity of stable and potent antitumor agents, aniline nitrogen mustards linked to 9-anilinoacridines via a urea linkage // Bioorg. Med. Chem. 2008. V. 16. P. 5413-5423.

76. Su T.L., Chen C.H., Huang L.F., Chen C.H., Basu M.K., Zhang X.G., Chou T.C. Synthesis and structure-activity relationships of potential anticancer agents: alkylcarbamates of 3-(9-acridinylamino)-5-hydroxymethylaniline // *J. Med. Chem.* 1999. V. 42. P. 4741-4748.
77. Lang X., Li L., Chen Y., Sun Q., Wu Q., Liu F., Tan C., Liu H., Gao C., Jiang Y. Novel synthetic acridine derivatives as potent DNA-binding and apoptosis-inducing antitumor agents // *Bioorg. Med. Chem.* 2013. V. 21. P. 4170-4177.
78. Pat. U.S. 5229395 A. Potential anticancer agents derived from acridine / Watanabe K.A., Takahashi K. заявл. 30.08.1991; опублик. 20.07.1993.
79. Luan X., Gao C., Zhang N., Chen Y., Sun Q., Tan C., Liu H., Jin Y., Jiang Y. Exploration of acridine scaffold as a potentially interesting scaffold for discovering novel multi-target VEGFR-2 and Src kinase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* 2011. V. 19. P. 3312-3319.
80. Sondhi S.M., Singh J., Rani R., Gupta P.P., Agrawal S.K., Saxena A.K. Synthesis, anti-inflammatory and anticancer activity evaluation of some novel acridine derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. V. 45. P. 555-563.
81. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна. 2012. 1216 с.
82. Vogtherr M., Grimme S., Elshorst B., Jacobs D.M., Fiebig K., Griesinger C., Zahn R. Antimalarial drug quinacrine binds to C-terminal helix of cellular prion protein // *J. Med. Chem.* 2003. V. 46. P. 3563-3564.
83. Kleemann A., Engel J. *Pharmaceutical substances: syntheses, patents, applications.* Thieme. 2001. 2488 p.
84. González-Sixto B., García-Doval I., Oliveira R., Posada C., García-Cruz M.A., Cruces M. Quinacrine in the treatment of cutaneous lupus erythematosus: practical aspects and a case series // *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2010. V. 101. P. 54-58.
85. Collinge J., Gorham M., Hudson F., Kennedy A., Keogh G., Pal S., Rossor M., Rudge P., Siddique D., Spyer M., Thomas D., Walker S., Webb T.,

Wroe S., Darbyshire J. Safety and efficacy of quinacrine in human prion disease (PRION-1 study): a patient-preference trial // *Lancet Neurol.* 2009. V. 8. P. 334-344.

86. Whitehouse M.W., Bostrom H. Biochemical properties of anti-inflammatory drugs-VI. The effects of chloroquine (resochin), mepacrine (quinacrine) and some of their potential metabolites on cartilage metabolism and oxidative phosphorylation // *Biochem. Pharmacol.* 1965. V. 14. P. 1173-1184.

87. Wu X., Wang Y., Wang H., Wang Q., Wang L., Miao J., Cui F., Wang J. Quinacrine inhibits cell growth and induces apoptosis in human gastric cancer cell Line SGC-7901 // *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 2012. V. 73. P. 52-64.

88. Gao J.T., Liu S.H., Yan Y.E., Wu Y., Wu H.T., Xing C., Ge X.M., Wang H., Zhao Y.Q., Fan M. Quinacrine protects neuronal cells against heat-induced injury // *Cell Biol. Int.* 2009. V. 33. P. 874-881.

89. Zhang L., Yao H.J., Yu Y., Zhang Y., Li R.J., Ju R.J., Wang X.X., Sun M.G., Shi J.F., Lu W.L. Mitochondrial targeting liposomes incorporating daunorubicin and quinacrine for treatment of relapsed breast cancer arising from cancer stem cells // *Biomaterials.* 2012. V. 33. P. 565-582.

90. Orzáez M., Mondragón L., García-Jareño A., Mosulén S., Pineda-Lucena A., Pérez-Payá E. Deciphering the antitumoral activity of quinacrine: binding to and inhibition of Bcl-xL // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. V. 19. P. 1592-1595.

91. Tasso B., Catto M., Nicolotti O., Novelli F., Tonelli M., Giangreco I., Pisani L., Sparatore A., Boido V., Carotti A., Sparatore F. Quinolizidinyl derivatives of bi- and tricyclic systems as potent inhibitors of acetyl- and butyrylcholinesterase with potential in Alzheimer's disease // *Eur. J. Med.Chem.* 2011. V. 46. P. 2170-2184.

92. Fuchigami T., Kobashi N., Haratake M., Kawasaki M., Nakayama M. Synthesis and biological evaluation of radioiodinated quinacrine-based derivatives for SPECT imaging of A $\beta$  plaques // *Eur. J. Med. Chem.* 2013. V. 60. P. 469-478.
93. Papadopoulou M.V., Trunz B.B., Bloomer W.D., McKenzie C., Wilkinson S.R., Prasittichai C., Brun R., Kaiser M., Torreele E. Novel 3-nitro-1H-1,2,4-triazole-based aliphatic and aromatic amines as anti-Chagasic agents // *J. Med. Chem.* 2011. V. 54. P. 8214-8223.
94. Nguyen T., Sakasegawa Y., Doh-Ura K., Go M.L. Anti-prion activities and drug-like potential of functionalized quinacrine analogs with basic phenyl residues at the 9-amino position // *Eur. J. Med. Chem.* 2011. V. 46. P. 2917-2929.
95. Kumar A., Srivastava K., Raja Kumar S., Puri S.K., Chauhan P.M. Synthesis of 9-anilinoacridine triazines as new class of hybrid antimalarial agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. V. 19. P. 6996-6999.
96. Шибнев В.А., Финогенова М.П., Гринберг Л.Н., Аллахвердиев А.М. Синтез акридиновых производных гидразидов аминокислот и их противомаларийная активность // *Биоорг. химия.* 1988. Т. 14. № 11. С. 1565-1569.
97. Tomar V., Bhattacharjee G., Kamaluddin, Rajakumar S., Srivastava K., Puri S.K. Synthesis of new chalcone derivatives containing acridinyl moiety with potential antimalarial activity // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. V. 45. P. 745-751.
98. Guetzoyan L., Yu X.M., Ramiandrasoa F., Pethe S., Rogier C., Pradines B., Cresteil T., Perrée-Fauvet M., Mahy J.P. Antimalarial acridines: Synthesis, *in vitro* activity against *P. falciparum* and interaction with hemozoin // *Bioorg. Med. Chem.* 2009. V. 17. P. 8032-8039.
99. Gamage S.A., Tepsiri N., Wilairat P., Wojcik S.J., Figgitt D.P., Ralph R.K., Denny W.A. Synthesis and *in vitro* evaluation of 9-anilino-3,6-diaminoacridines active against a multidrug-resistant strain of the malaria parasite *Plasmodium falciparum* // *J. Med. Chem.* 1994. V. 37. P. 1486-1494.



100. Заявка РФ 96103752. Бактерицидный препарат триакрицид / Слипченко С.Н., Никитин В.Я., Полумисков П.Г., Слипченко А.С., Чаблин О.В. заявл. 23.02.1996; опубл. 10.05.1998.
101. Заявка РФ 94024925. Адсорбционно-бактерицидный материал и способ его изготовления / Пименов А.В., Либерман А.И., Шмидт Д.Л. заявл. 04.07.1994; опубл. 20.03.1997.
102. Baia M., Astilean S., Iiescu T. Raman and SERS investigations of pharmaceuticals. Berlin: Springer. 2008. 214 p.
103. Li W.Y., Xu J.G., Guo X.Q., Zhu Q.Z., Zhao Y.B. Study on the interaction between rivanol and DNA and its application to DNA assay // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. 1997. V. 53. P. 781-787.
104. Benoit A.R., Schiaffo C., Salomon C.E., Goodell J.R., Hiasa H., Ferguson D.M. Synthesis and evaluation of *N*-alkyl-9-aminoacridines with antibacterial activity // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2014. V. 24. P. 3014-3017.
105. Miller C.S., Wagner C.A. 2,3-Dimethoxy-6-nitro-9-( $\gamma$ -diethylamino- $\beta$ -hydroxypropylamino)acridine // J. Org. Chem. 1948. V. 13. P. 891-894.
106. Wainwright M. Acridine – a neglected antibacterial chromophore // J. Antimicrob. Chemother. 2001. V. 47. P. 1-13.
107. Singh N.P., Kumar R., Prasad D.N., Sharma S., Silakari O. Synthesis and antibacterial activity of benzotriazole substituted acridines // International Journal of Biological Chemistry. 2011. V. 5. P. 193-199.
108. Дыханов Н.Н., Перова Т.В., Виденина Р.Ф., Покотыло И.В., Базакин В.И. 9-Аминоакридин // Методы получения химических реактивов и препаратов. 1974. Вып. 26. С. 23-26.
109. Antonov E.A., Zhironov A.A., Kirsanov A.T., Krivolapov Yu.A., Sorokin A.A., Markovich Yu.D., Panfilov A.V. Synthesis of 5-(2-chloroethyl)-4-

methylthiazole using the reaction of 5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazole with phosphorus pentachloride // *Pharm. Chem. J.* 1999. V. 33. P. 658-660.

110. Thomas A.A., Le Huerou Y., De Meese J., Gunawardana I., Kaplan T., Romoff T.T., Gonzales S.S., Condroski K., Boyd S.A., Ballard J., Bernat B., DeWolf W., Han M., Lee P., Lemieux C., Pedersen R., Pheneger J., Poch G., Smith D., Sullivan F., Weiler S., Wright S.K., Lin J., Brandhuber B., Vigers G. Synthesis, in vitro and in vivo activity of thiamine antagonist transketolase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008. V. 18. P. 2206-2210.

111. Hamze A., Rubi E., Arnal P., Boisbrun M., Carcel C., Salom-Roig X., Maynadier M., Wein S., Vial H., Calas M. Mono- and bis-thiazolium salts have potent antimalarial activity // *J. Med. Chem.* 2005. V. 48. P. 3639-3643.

112. Shirai A., Sumitomo T., Yoshida M., Kaimura T., Nagamune H., Maeda T., Kourai H. Synthesis and biological properties of gemini quaternary ammonium compounds, 5,5'-[2,2'-( $\alpha,\omega$ -polymethylenedicarbonyldioxy)diethyl]bis(3-alkyl-4-methylthiazolium iodide) and 5,5'-[2,2'-(*p*-phenylenedicarbonyldioxy)diethyl]bis(3-alkyl-4-methylthiazolium bromide) // *Chem. Pharm. Bull.* 2006. V. 54. P. 639-645.

113. Lowe G., Potter B. Bacteriostatic activity of fluoro-analogues of 5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazole, a metabolic intermediate in the biosynthesis of thiamine // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* 1980. P. 2026-2028.

114. Маркович Ю.Д., Кудрявцева Т.Н., Богатырев К.В., Сысоев П.И., Климова Л.Г., Назаров Г.В. Синтез 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловых эфиров акридонкарбоновых кислот и оценка их антибактериальной активности // *Известия Академии наук. Серия химическая.* 2014. Т. 63. № 5. С. 1153-1158.

115. Маркович Ю.Д., Кудрявцева Т.Н., Пелевин Н.А., Лоторев Д.С., Ефанов С.А. Определение энергии активации декарбоксилирования карбоксиакридонов // *Известия КурскГТУ.* 2007. № 4. С. 44-47.

116. Кудрявцева Т.Н., Богатырев К.В., Сысоев П.И., Яр Зар Хтун, Климова Л.Г. Синтез и исследование антибактериальной активности

некоторых производных фторзамещенных акридонов // Фторные заметки: сетевой журнал. 2013. № 2 (87). URL: [http://notes.fluorine1.ru/public/2013/2\\_2013/letters/rusindex.html](http://notes.fluorine1.ru/public/2013/2_2013/letters/rusindex.html) (дата обращения 18.01.2016).

117. Кудрявцева Т.Н., Богатырев К.В., Климова Л.Г., Батуев Е.А. Синтез и противомикробная активность серии производных фторзамещенных акридонуксусных кислот // Фторные заметки: сетевой журнал. 2014. № 3 (94). URL: [http://notes.fluorine1.ru/public/2014/3\\_2014/letters/rusindex.html](http://notes.fluorine1.ru/public/2014/3_2014/letters/rusindex.html) (дата обращения 18.01.2016).

118. Богатырев К.В., Кудрявцева Т.Н., Бушина Л.Г., Климова Л.Г. Синтез и изучение антимикробной активности новых производных акридон-карбоновых кислот // Ученые записки. Электронный научный журнал Курского государственного университета. 2013. № 3. URL: <http://scientific-notes.ru/pdf/032-018.pdf> (дата обращения 18.01.2016).

119. Nitroimidazoles: chemistry, pharmacology, and clinical application / Ed. Breccia A., Cavalleri B., Adams G.E. New York: Plenum Press. 1982. 211 p.

120. Anderson R.J., Groundwater P.W., Todd A., Worsley A.J. Antibacterial agents: chemistry, mode of action, mechanisms of resistance and clinical applications. Chichester: John Wiley & Sons. 2012. 363 p.

121. Demirayak S., Karaburun A.C., Kiraz N. Synthesis and antibacterial activities of some 1-[2-(substituted pyrrol-1-yl)ethyl]-2-methyl-5-nitroimidazole derivatives // Eur. J. Med. Chem. 1999. V. 34. P. 275-278.

122. Beena, Kumar N., Rohilla R.K., Roy N., Rawat D.S. Synthesis and antibacterial activity evaluation of metronidazole–triazole conjugates // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. V. 19. P. 1396-1398.

123. Muller M. Reductive activation of nitroimidazoles in anaerobic microorganisms // Biochem. Pharmacol. 1986. V. 35. P. 37-41.

124. Edwards D.I. Nitroimidazole drugs – action and resistance mechanisms // J. Antimicrob. Chemother. 1993. V. 31. P. 9-20.

125. Самко А.В. Синтез, свойства и биологическая активность этокси- и нитро-замещенных 9-акридонил -10-N- и акридинил-9-тиоуксусных кислот: Диссертация кандидата фармацевтических наук. Москва. 1995. 168 с.
126. Hay M.P., Wilson W.R., Moselen J.W., Palmer B.D., Denny W.A. Hypoxia-selective antitumor agents. 8. Bis(nitroimidazolyl)alkanecarboxamides: a new class of hypoxia-selective cytotoxins and hypoxic cell radiosensitisers // J. Med. Chem. 1994. V. 37. P. 381-391.
127. Pat. U.S. 2013/0197048 A1. Metronidazole esters for treating rosacea / Boiteau J.G., Linget J.M. заявл. 29.06.2011; опубл. 01.08.2013.
128. Mahfouz N.M., Aboul-Fadl T., Diab A.K. Metronidazole twin ester prodrugs: synthesis, physicochemical properties, hydrolysis kinetics and anti-giardial activity // Eur. J. Med. Chem. 1998. V. 33. P. 675-683.
129. Sarkis G.Y., Al-Badri H.T. Synthesis and spectroscopic studies of some new substituted 6*H*-indolo[2,3-*b*]quinoxalines // J. Heterocyclic Chem. 1980. V. 17. P. 813-815.
130. Milazzo I., Blandino G., Caccamo F., Musumeci R., Nicoletti G., Speciale A. Faropenem, a new oral penem: antibacterial activity against selected anaerobic and fastidious periodontal isolates // J. Antimicrob. Chemother. 2003. V. 51. P. 721-725.
131. Hao J., Chen B., Yao Y., Hossain M., Nagatomo T., Yao H., Kong L., Sun H. Practical access to four stereoisomers of naftidrofuryl and their binding affinity towards 5-hydroxytryptamine 2A receptor // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012. V. 22. P. 3441-3444.
132. Dunlop A.P., Peters F.N. The nature of furfuryl alcohol // Ind. Eng. Chem. 1942. V. 34. P. 814-817.
133. Pat. U.S. 5856347 A. Antibacterial preparation or bactericide comprising 2-aminothiazole derivative and/or salt thereof / Hashiguchi T., Yoshida T., Itoyama T., Taniguchi Y. заявл. 16.11.1995; опубл. 05.01.1999.

134. Богатырев К.В., Кудрявцева Т.Н., Бушина Л.Г., Климова Л.Г. Синтез и оценка антибактериальной активности тиазол-2-илкарбоксамидов акридонкарбоновых и *N*-фенилантраниловых кислот // Auditorium: электронный научный журнал Курского государственного университета. 2014. № 1. URL: <http://auditorium.kursksu.ru/pdf/001-005.pdf> (дата обращения 18.01.2016).
135. Annadurai S., Martinez R., Canney D.J., Eidem T., Dunman P.M., Abou-Gharbia M. Design and synthesis of 2-aminothiazole based antimicrobials targeting MRSA // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012. V. 22. P. 7719-7725.
136. Li L., Rossoni G., Sparatore A., Lee L.C., Del Soldato P., Moore P.K. Anti-inflammatory and gastrointestinal effects of a novel diclofenac derivative // Free Radic. Biol. Med. 2007. V. 42. P. 706-719.
137. Kodela R., Chattopadhyay M., Kashfi K. NOSH-Aspirin: A novel nitric oxide–hydrogen sulfide-releasing hybrid: a new class of anti-inflammatory pharmaceuticals // Med. Chem. Lett. 2012. V. 3. P. 257-262.
138. Kudryavtseva T.N., Bogatyrev K.V., Klimova L.G. 4-(3*H*-1,2-dithiole-3-thione-5-yl)phenyl esters of acridone carboxylic acids // High-Tech in Chemical Engineering – 2014: Abstracts of XV International Scientific Conference (Zvenigorod, September 22–26, 2014). – M.: Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies. 2014. P. 152.
139. Coppola G.M. N-Arylation of isatins. A direct route to N-arylisatoic anhydrides // J. Heterocycl. Chem. 1987. V. 24. P. 1249-1251.
140. Chohan Z.H., Rauf A., Supuran C.T. Antibacterial Co(II) and Ni(II) complexes of *N*-(2-furanylmethylene)-2-aminothiadiazole and role of  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$  and  $\text{CH}_3\text{CO}_2^-$  anions on biological properties // Met. Based Drugs. 2002. V. 8. P. 287-291.

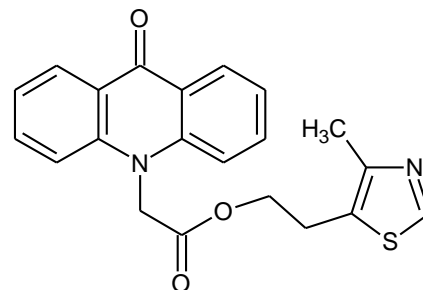
141. Talath S., Gadad A.K. Synthesis, antibacterial and antitubercular activities of some 7-[4-(5-amino-[1,3,4]thiadiazole-2-sulfonyl)-piperazin-1-yl] fluoroquinolonic derivatives // Eur. J. Med. Chem. 2006. V. 41. P. 918-924.

142. Государственная фармакопея СССР. Мин-во здравоохранения СССР. М.: Медицина. 1990. Изд. 11. Вып. 2. 400 с.

## Приложение 1

Прогноз биологической активности 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этил-(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетата в ПО PASS

<b>P<sub>a</sub></b>	<b>P<sub>i</sub></b>	<b>Тип активности</b>
0.799	0.004	Spasmolytic, urinary
0.767	0.023	Neuroprotector
0.683	0.016	Antithrombotic
0.647	0.017	Anticonvulsant
0.581	0.004	Anti-Helicobacter pylori
0.577	0.005	Platelet aggregation inhibitor
0.571	0.046	Acute neurologic disorders treatment
0.501	0.044	Vasodilator, renal
0.410	0.057	Antiuro lithic
0.391	0.050	Antiulcerative
0.492	0.211	Antieczematic
0.441	0.172	Autism spectrum disorders treatment
0.356	0.099	Chemosensitizer
0.308	0.082	Spasmolytic
0.290	0.071	Antidiabetic
0.287	0.081	Antihypertensive
0.294	0.091	Calcium channel agonist
0.444	0.247	Urologic disorders treatment
0.366	0.174	Antineurotoxic
0.257	0.080	Antidiabetic symptomatic
0.245	0.071	Capillary fragility treatment
0.211	0.039	Lipoprotein disorders treatment
0.254	0.102	Antifungal
0.235	0.083	Metabolic disease treatment
0.213	0.061	Antihematotoxic
0.312	0.165	Antihypoxic
0.193	0.089	Anticoagulant
0.191	0.087	Anthelmintic
0.190	0.093	Antiinflammatory Leumedin-like
0.188	0.102	Antiparasitic
0.262	0.193	Antiinflammatory
0.307	0.242	Antiviral (Picornavirus)
0.183	0.128	Antibacterial
0.241	0.199	Anthelmintic (Nematodes)
0.230	0.193	Antiviral (Adenovirus)
0.249	0.213	Rhinitis treatment
0.106	0.092	Antihemorrhagic



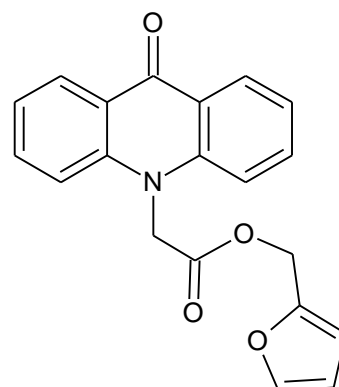




### Приложение 3

Прогноз биологической активности фуран-2-илметил-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетата в ПО PASS

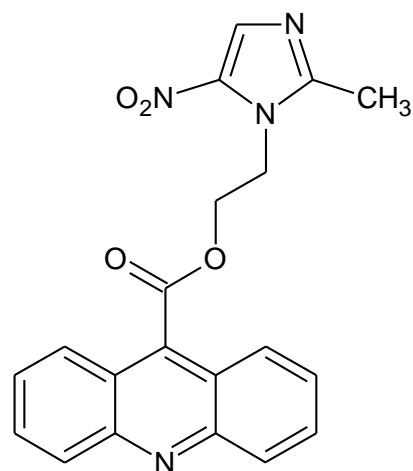
$P_a$	$P_i$	Тип активности
0.553	0.020	Vasodilator, coronary
0.609	0.076	Fibrinolytic
0.517	0.011	Antituberculosic
0.517	0.014	Antimycobacterial
0.517	0.089	Antineurotoxic
0.478	0.064	Antineoplastic (endocrine cancer)
0.423	0.010	Anti-Helicobacter pylori
0.505	0.109	Autism spectrum disorders treatment
0.441	0.059	Antineoplastic (cervical cancer)
0.406	0.026	Loop diuretic
0.468	0.091	Antineoplastic (bladder cancer)
0.400	0.035	Antiprotozoal (Amoeba)
0.471	0.129	Antineoplastic (lymphoma)
0.429	0.107	Antiviral (Picornavirus)
0.465	0.166	Antineoplastic (gastric cancer)
0.349	0.062	Antifungal
0.336	0.071	Antiviral (Adenovirus)
0.379	0.115	Antipruritic, allergic
0.301	0.056	Antibacterial
0.291	0.068	Antiparkinsonian
0.294	0.079	Immunomodulator
0.298	0.086	Antiallergic
0.397	0.193	Antineoplastic (lung cancer)
0.290	0.104	Antiinfective
0.278	0.097	Cytostatic
0.277	0.099	Spasmolytic
0.262	0.084	Antiprotozoal (Plasmodium)
0.193	0.025	Antischistosomal
0.266	0.116	Antiprotozoal (Trypanosoma)
0.276	0.140	Anticonvulsant
0.227	0.112	DNA synthesis inhibitor
0.224	0.120	Antiprotozoal
0.279	0.176	Antiinflammatory
0.179	0.102	Anthelmintic
0.146	0.099	Insecticide
0.162	0.121	Antiparasitic
0.099	0.076	Antibiotic



## Приложение 4

Прогноз биологической активности 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этилакридин-9-карбоксилата в ПО PASS

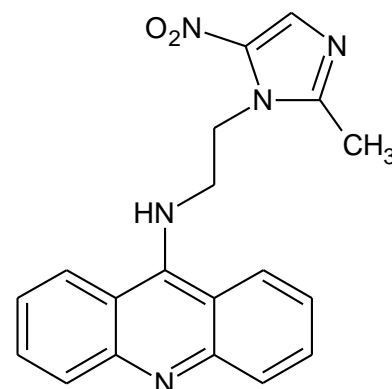
<b>P<sub>a</sub></b>	<b>P<sub>i</sub></b>	<b>Тип активности</b>
0.806	0.003	Antiprotozoal
0.801	0.003	Antiprotozoal (Amoeba)
0.752	0.003	Radiosensitizer
0.737	0.004	Chemosensitizer
0.672	0.001	Antiprotozoal (Trichomonas)
0.648	0.006	Antiinfective
0.614	0.003	Anti-Helicobacter pylori
0.518	0.037	Antipruritic
0.477	0.007	Antialcoholic
0.501	0.106	Potassium sparing diuretic
0.385	0.001	Antiprotozoal (Histomonas)
0.408	0.033	Antiprotozoal (Trypanosoma)
0.517	0.175	Sialagogue
0.348	0.033	Platelet aggregation inhibitor
0.355	0.041	Calcium channel agonist
0.343	0.032	Antipruritic, non-allergic
0.316	0.018	Alkylator
0.378	0.084	Spasmolytic, urinary
0.356	0.066	Antiulcerative
0.414	0.140	Antineurotoxic
0.271	0.010	Antischistosomal
0.319	0.060	Antimycobacterial
0.286	0.034	Growth stimulant
0.300	0.056	Antibacterial
0.350	0.110	Antirolithic
0.276	0.069	DNA synthesis inhibitor
0.255	0.055	Antiuremic
0.260	0.086	Antiprotozoal (Plasmodium)
0.221	0.065	Antiprotozoal (Coccidial)
0.279	0.127	Antiviral (Adenovirus)
0.338	0.196	Antiviral (Picornavirus)
0.258	0.135	Antiprotozoal (Leishmania)
0.250	0.130	Immunosuppressant
0.199	0.096	Antiparasitic
0.221	0.136	Immunomodulator
0.233	0.171	Vasodilator, coronary
0.360	0.303	Antiviral (Rhinovirus)



## Приложение 5

Прогноз биологической активности *N*-[2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил]акридин-9-амина в ПО PASS

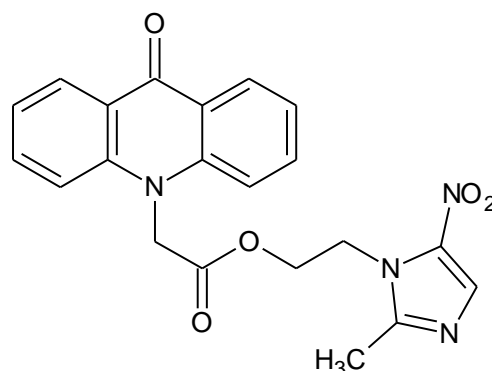
<b>P<sub>a</sub></b>	<b>P<sub>i</sub></b>	<b>Тип активности</b>
0.848	0.003	Antiprotozoal
0.822	0.002	Radiosensitizer
0.805	0.003	Antiprotozoal (Amoeba)
0.745	0.003	Chemosensitizer
0.720	0.001	Antiprotozoal (Trichomonas)
0.616	0.005	Alkylator
0.641	0.049	Antiviral (Arbovirus)
0.593	0.004	Antiprotozoal (Plasmodium)
0.540	0.016	Antiinfective
0.554	0.057	Antineoplastic (gastric cancer)
0.468	0.016	Antiparasitic
0.449	0.008	Anti-Helicobacter pylori
0.452	0.021	Antiprotozoal (Trypanosoma)
0.410	0.001	Antiprotozoal (Histomonas)
0.479	0.130	Potassium sparing diuretic
0.368	0.043	Antimycobacterial
0.336	0.057	Antiprotozoal (Leishmania)
0.303	0.055	Antibacterial
0.240	0.053	Antiprotozoal (Coccidial)
0.254	0.085	DNA synthesis inhibitor
0.268	0.100	Antiviral (Poxvirus)
0.165	0.010	Prion diseases treatment
0.168	0.013	DNA intercalator
0.255	0.115	Antituberculosic
0.230	0.129	Cytostatic
0.180	0.101	Antihelmintic



## Приложение 6

Прогноз биологической активности 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетата в ПО PASS

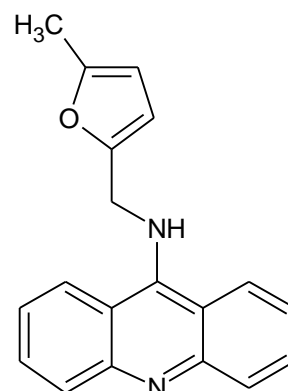
<b>P<sub>a</sub></b>	<b>P<sub>i</sub></b>	<b>Тип активности</b>
0.808	0.003	Antiprotozoal
0.800	0.003	Antiprotozoal (Amoeba)
0.781	0.002	Anti-Helicobacter pylori
0.738	0.004	Chemosensitizer
0.695	0.004	Radiosensitizer
0.648	0.006	Antiinfective
0.641	0.001	Antiprotozoal (Trichomonas)
0.614	0.019	Antipruritic
0.512	0.011	Antiprotozoal (Trypanosoma)
0.509	0.020	Antiulcerative
0.415	0.021	Platelet aggregation inhibitor
0.440	0.073	Antihypoxic
0.364	0.001	Antiprotozoal (Histomonas)
0.351	0.014	Alkylator
0.361	0.028	Antiprotozoal (Plasmodium)
0.318	0.006	Antischistosomal
0.341	0.033	Antipruritic, non-allergic
0.334	0.054	Antimycobacterial
0.313	0.052	DNA synthesis inhibitor
0.303	0.054	Antibacterial
0.271	0.077	Skeletal muscle relaxant
0.366	0.174	Antineurotoxic
0.285	0.101	Antiprotozoal (Leishmania)
0.293	0.112	Vasodilator, coronary
0.246	0.070	Capillary fragility treatment
0.431	0.259	Urologic disorders treatment
0.280	0.126	Antiviral (Adenovirus)
0.353	0.217	Myasthenia Gravis treatment
0.218	0.087	Antiparasitic
0.327	0.210	Antiviral (Picornavirus)
0.228	0.117	Antifungal
0.157	0.068	Microtubule formation inhibitor
0.300	0.246	Antiviral (Papilloma)
0.218	0.196	Anticonvulsant
0.232	0.228	Antiinflammatory



## Приложение 7

Прогноз биологической активности *N*-[(5-метилфуран-2-ил)метил]акридин-9-амина в ПО PASS

<b>P<sub>a</sub></b>	<b>P<sub>i</sub></b>	<b>Тип активности</b>
0.676	0.032	Antiviral (Arbovirus)
0.541	0.006	Loop diuretic
0.524	0.023	Cytostatic
0.544	0.060	Antineoplastic (renal cancer)
0.536	0.074	Potassium sparing diuretic
0.563	0.133	Sialagogue
0.516	0.092	Antineoplastic (gastric cancer)
0.456	0.054	Radiosensitizer
0.408	0.028	Antineoplastic (genitourinary cancer)
0.469	0.092	Alopecia treatment
0.421	0.050	Antiuro lithic
0.417	0.091	Erythropoiesis stimulant
0.509	0.186	Phobic disorders treatment
0.542	0.220	Immunomodulator (HIV)
0.439	0.118	Antineoplastic (basal cell carcinoma)
0.472	0.176	Ankylosing spondylitis treatment
0.424	0.141	Antineoplastic (brain cancer)
0.304	0.040	Diuretic inhibitor
0.400	0.136	Gastric secretion stimulant
0.297	0.035	Saluretic
0.469	0.208	Antineoplastic (head/neck cancer)
0.382	0.137	Antineoplastic (cervical cancer)
0.425	0.189	Autism spectrum disorders treatment
0.305	0.071	Antiviral (Poxvirus)
0.293	0.070	Alzheimer's disease treatment
0.287	0.071	Angiogenesis inhibitor
0.459	0.253	Kidney function stimulant
0.296	0.104	Antiulcerative
0.296	0.105	Cognition disorders treatment
0.291	0.104	Antiinfective
0.191	0.005	Prion diseases treatment
0.236	0.052	Gastric antisecretory
0.243	0.061	T cell inhibitor
0.309	0.130	Antineoplastic
0.235	0.058	Antiprotozoal (Trichomonas)
0.339	0.163	Leukopoiesis stimulant
0.259	0.091	Reductant

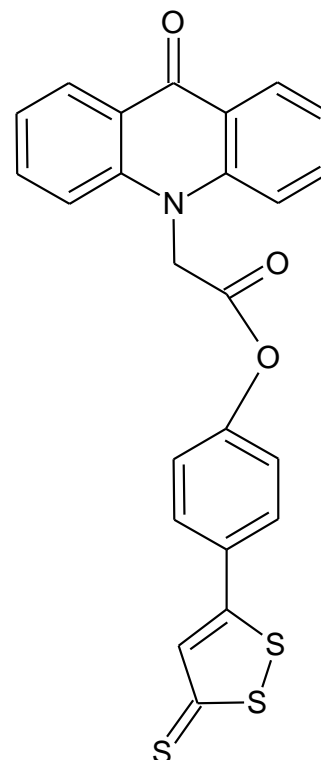


<b>P<sub>a</sub></b>	<b>P<sub>i</sub></b>	<b>Тип активности</b>
0.271	0.112	Immunosuppressant
0.322	0.164	Preneoplastic conditions treatment
0.239	0.082	Anticarcinogenic
0.164	0.010	Posttraumatic stress disorder treatment
0.204	0.051	Antianorexic
0.314	0.168	Antipruritic, allergic
0.267	0.122	Antiprotozoal (Amoeba)
0.153	0.013	Acetylcholine release stimulant
0.315	0.178	Antibacterial, ophthalmic
0.424	0.290	Immunostimulant (HIV)
0.176	0.042	Myocardial infarction treatment
0.255	0.122	Analgesic, non-opioid
0.220	0.090	Antimutagenic
0.297	0.171	Antimyopathies
0.165	0.042	Viral entry inhibitor
0.175	0.053	Antihistaminic
0.180	0.059	Urinary incontinence treatment
0.233	0.115	Antinephritic
0.371	0.260	Antineoplastic (ovarian cancer)
0.260	0.150	Antiviral (Adenovirus)
0.212	0.103	Antibacterial
0.157	0.049	Photosensitizer
0.139	0.033	Bipolar disorder treatment
0.230	0.126	Immunomodulator
0.201	0.099	Uric acid excretion stimulant
0.339	0.238	Antibacterial activity enhancer
0.319	0.222	Antiviral (Picornavirus)
0.235	0.139	Antiviral (Herpes)
0.150	0.061	Peristaltic stimulant
0.314	0.228	Antineurotoxic
0.140	0.060	Antiprotozoal (Babesia)
0.205	0.126	Anti-Helicobacter pylori
0.223	0.144	Antituberculosic
0.152	0.077	Antianemic
0.208	0.136	Antiprotozoal (Plasmodium)
0.300	0.243	Diabetic neuropathy treatment

## Приложение 8

Прогноз биологической активности 4-(3-тиоксо-3*H*-1,2-дитиол-5-ил)фенил-(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетата в ПО PASS

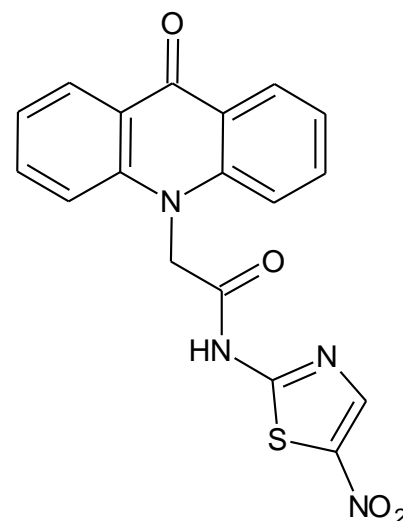
<b>P<sub>a</sub></b>	<b>P<sub>i</sub></b>	<b>Тип активности</b>
0.838	0.002	Chemopreventive
0.810	0.005	Antiinflammatory
0.773	0.004	Inflammatory Bowel disease treatment
0.747	0.003	Erectile dysfunction treatment
0.736	0.003	Antineoplastic (colorectal cancer)
0.706	0.004	Male reproductive dysfunction treatment
0.687	0.001	Antischistosomal
0.628	0.005	Hepatic disorders treatment
0.601	0.006	Ophthalmic drug
0.582	0.021	Antianginal
0.562	0.006	Antioxidant
0.551	0.009	Non-steroidal antiinflammatory agent
0.512	0.007	Multiple sclerosis treatment
0.513	0.011	Antiprotozoal (Trypanosoma)
0.503	0.005	Prostate cancer treatment
0.410	0.008	Antiglaucomic
0.417	0.029	Angiogenesis inhibitor
0.390	0.023	Wound healing agent
0.362	0.028	Choleretic
0.393	0.089	Antineoplastic
0.330	0.089	Membrane permeability enhancer
0.305	0.114	Antithrombotic
0.286	0.102	Immunosuppressant
0.211	0.039	Heart failure treatment
0.354	0.185	Antineurotoxic
0.253	0.085	Hepatoprotectant
0.257	0.105	Chemoprotective
0.130	0.019	Cell adhesion inhibitor
0.352	0.266	Autism spectrum disorders treatment
0.279	0.198	Antihypoxic
0.305	0.232	Cytoprotectant
0.221	0.175	Antiseborrheic
0.201	0.170	Radioprotector
0.161	0.131	Anthelmintic
0.191	0.166	Antiischemic
0.292	0.267	Antiviral (Picornavirus)
0.150	0.134	Antiparasitic



## Приложение 9

Прогноз биологической активности *N*-(5-нитро-1,3-тиазол-2-ил)-2-(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетамида в ПО PASS

<b>P<sub>a</sub></b>	<b>P<sub>i</sub></b>	<b>Тип активности</b>
0.869	0.007	Nootropic
0.763	0.004	Antiprotozoal
0.733	0.001	Antischistosomal
0.686	0.005	Antiprotozoal (Амоeba)
0.626	0.007	Antimycobacterial
0.598	0.001	Antiprotozoal (Trichomonas)
0.576	0.000	Antiprotozoal (Histomonas)
0.476	0.015	Antituberculosic
0.467	0.028	Antiulcerative
0.439	0.019	Antiparasitic
0.352	0.010	Antidiarrheal
0.344	0.004	Antiprotozoal (Babesia)
0.371	0.033	Antibacterial
0.385	0.068	Chemosensitizer
0.323	0.027	Anthelmintic
0.341	0.066	Mediator release inhibitor
0.452	0.188	Antineoplastic (gastric cancer)
0.381	0.181	Antibacterial activity enhancer
0.388	0.198	Antineoplastic (small cell lung cancer)
0.360	0.170	Antiviral (Picornavirus)
0.212	0.023	Antileprosy
0.280	0.102	Antiprotozoal (Trypanosoma)
0.263	0.102	Hematopoietic inhibitor
0.248	0.105	Antifungal
0.273	0.134	Antiviral (Adenovirus)
0.374	0.247	Ankylosing spondylitis treatment
0.201	0.081	Antihematotoxic
0.124	0.006	pFOX inhibitor
0.297	0.180	Antihypoxic
0.362	0.256	Autism spectrum disorders treatment
0.261	0.170	Leukopoiesis inhibitor
0.353	0.298	Antineoplastic (liver cancer)
0.080	0.025	Neuropathy treatment
0.236	0.182	Antineoplastic
0.196	0.145	Anti-Helicobacter pylori
0.196	0.158	Alzheimer's disease treatment
0.013	0.008	Antibiotic Carbacephem-like





## Приложение 10

*Длины связей и валентные углы в молекуле соединения 4a в газовой фазе,  
вычисленные в ходе оптимизации DFT B3LYP STO 6-31G(d,p)*

Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å
H(48)-C(27)	1.0901	C(23)-N(22)	1.3693
H(47)-C(27)	1.0960	N(22)-C(21)	1.4651
H(46)-C(27)	1.0951	C(21)-C(20)	1.5265
H(45)-C(25)	1.0797	C(20)-O(18)	1.4415
H(44)-C(21)	1.0915	O(19)-C(17)	1.2055
H(43)-C(21)	1.0884	O(18)-C(17)	1.3547
H(42)-C(20)	1.0918	C(17)-C(16)	1.5280
H(41)-C(20)	1.0942	C(16)-N(7)	1.4476
H(40)-C(16)	1.0923	O(15)-C(10)	1.2321
H(39)-C(16)	1.0927	C(14)-C(9)	1.4038
H(38)-C(14)	1.0849	C(14)-C(13)	1.3843
H(37)-C(13)	1.0851	C(13)-C(12)	1.4011
H(36)-C(12)	1.0862	C(12)-C(11)	1.3879
H(35)-C(11)	1.0824	C(11)-C(8)	1.4115
H(34)-C(6)	1.0849	C(10)-C(5)	1.4742
H(33)-C(3)	1.0825	C(10)-C(9)	1.4746
H(32)-C(2)	1.0861	C(9)-C(8)	1.4146
H(31)-C(1)	1.0851	C(8)-N(7)	1.3992
O(30)-N(28)	1.2320	N(7)-C(4)	1.4003
O(29)-N(28)	1.2422	C(6)-C(1)	1.3842
N(28)-C(26)	1.4193	C(6)-C(5)	1.4040
C(27)-C(23)	1.4932	C(5)-C(4)	1.4146
C(26)-N(22)	1.3930	C(4)-C(3)	1.4114
C(26)-C(25)	1.3791	C(3)-C(2)	1.3880
C(25)-N(24)	1.3570	C(2)-C(1)	1.4012
N(24)-C(23)	1.3308		

Связь	Угол, °	Связь	Угол, °
O(30)-N(28)-O(29)	124.5463	C(17)-C(16)-N(7)	114.0133
O(30)-N(28)-C(26)	116.8098	H(38)-C(14)-C(13)	122.0160
O(29)-N(28)-C(26)	118.6435	H(38)-C(14)-C(9)	116.7275
H(48)-C(27)-H(46)	108.5746	C(13)-C(14)-C(9)	121.2564
H(48)-C(27)-H(47)	108.3270	H(37)-C(13)-C(14)	120.7437
H(48)-C(27)-C(23)	107.7207	H(37)-C(13)-C(12)	120.4471
H(46)-C(27)-H(47)	107.8650	C(14)-C(13)-C(12)	118.8038
H(46)-C(27)-C(23)	112.2786	H(36)-C(12)-C(13)	120.0141
H(47)-C(27)-C(23)	111.9604	H(36)-C(12)-C(11)	118.8486
N(28)-C(26)-C(25)	127.8404	C(13)-C(12)-C(11)	121.1326
N(28)-C(26)-N(22)	125.4821	H(35)-C(11)-C(12)	118.5335
C(25)-C(26)-N(22)	106.6772	H(35)-C(11)-C(8)	120.9324
H(45)-C(25)-C(26)	126.9176	C(12)-C(11)-C(8)	120.4921
H(45)-C(25)-N(24)	123.1850	O(15)-C(10)-C(9)	122.3374
C(26)-C(25)-N(24)	109.8967	O(15)-C(10)-C(5)	122.4064
C(25)-N(24)-C(23)	106.0354	C(9)-C(10)-C(5)	115.2394
C(27)-C(23)-N(24)	123.8138	C(14)-C(9)-C(10)	118.8238
C(27)-C(23)-N(22)	123.9612	C(14)-C(9)-C(8)	119.9474
N(24)-C(23)-N(22)	112.2207	C(10)-C(9)-C(8)	121.2269
C(26)-N(22)-C(23)	105.1696	C(11)-C(8)-C(9)	118.3406
C(26)-N(22)-C(21)	129.0075	C(11)-C(8)-N(7)	121.4860
C(23)-N(22)-C(21)	125.8227	C(9)-C(8)-N(7)	120.1727
H(43)-C(21)-H(44)	108.8477	C(16)-N(7)-C(8)	119.5588
H(43)-C(21)-N(22)	108.9202	C(16)-N(7)-C(4)	119.3112
H(43)-C(21)-C(20)	109.7699	C(8)-N(7)-C(4)	121.0881
H(44)-C(21)-N(22)	107.6109	H(34)-C(6)-C(5)	116.7465
H(44)-C(21)-C(20)	110.1767	H(34)-C(6)-C(1)	122.0243
N(22)-C(21)-C(20)	111.4499	C(5)-C(6)-C(1)	121.2292
H(41)-C(20)-H(42)	108.7607	C(10)-C(5)-C(6)	118.8346
H(41)-C(20)-C(21)	111.9794	C(10)-C(5)-C(4)	121.2292
H(41)-C(20)-O(18)	109.8095	C(6)-C(5)-C(4)	119.9350
H(42)-C(20)-C(21)	110.8640	N(7)-C(4)-C(5)	120.1618
H(42)-C(20)-O(18)	109.7414	N(7)-C(4)-C(3)	121.4449
C(21)-C(20)-O(18)	105.6446	C(5)-C(4)-C(3)	118.3927
C(20)-O(18)-C(17)	115.5359	H(33)-C(3)-C(4)	121.1036
O(19)-C(17)-O(18)	124.4106	H(33)-C(3)-C(2)	118.4136
O(19)-C(17)-C(16)	126.1296	C(4)-C(3)-C(2)	120.4485
O(18)-C(17)-C(16)	109.4597	H(32)-C(2)-C(3)	118.8044
H(39)-C(16)-H(40)	105.4865	H(32)-C(2)-C(1)	120.0526
H(39)-C(16)-C(17)	108.6563	C(3)-C(2)-C(1)	121.1386
H(39)-C(16)-N(7)	109.8509	H(31)-C(1)-C(6)	120.7313
H(40)-C(16)-C(17)	108.5767	H(31)-C(1)-C(2)	120.4284
H(40)-C(16)-N(7)	109.8966	C(6)-C(1)-C(2)	118.8356

## Приложение 11

*Длины связей и валентные углы в молекуле соединения 5d в газовой фазе, вычисленные в ходе оптимизации DFT B3LYP STO 6-31G(d,p)*

Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å
H(55)-C(31)	1.0955	C(27)-N(26)	1.3699
H(54)-C(31)	1.0903	N(26)-C(25)	1.4641
H(53)-C(31)	1.0966	C(25)-C(24)	1.5278
H(52)-C(29)	1.0797	C(24)-O(23)	1.4443
H(51)-C(25)	1.0885	O(23)-C(21)	1.3529
H(50)-C(25)	1.0901	O(22)-C(21)	1.2071
H(49)-C(24)	1.0953	C(21)-C(20)	1.5245
H(48)-C(24)	1.0901	C(20)-N(19)	1.4477
H(47)-C(20)	1.0944	N(19)-C(17)	1.3624
H(46)-C(20)	1.0965	O(18)-C(17)	1.2232
H(45)-N(19)	1.0095	C(17)-C(16)	1.5396
H(44)-C(16)	1.0899	C(16)-N(7)	1.4617
H(43)-C(16)	1.0896	O(15)-C(10)	1.2363
H(42)-C(14)	1.0848	C(14)-C(9)	1.4054
H(41)-C(13)	1.0849	C(14)-C(13)	1.3830
H(40)-C(12)	1.0860	C(13)-C(12)	1.4017
H(39)-C(11)	1.0819	C(12)-C(11)	1.3874
H(38)-C(6)	1.0849	C(11)-C(8)	1.4142
H(37)-C(3)	1.0820	C(10)-C(5)	1.4705
H(36)-C(2)	1.0858	C(10)-C(9)	1.4716
H(35)-C(1)	1.0849	C(9)-C(8)	1.4171
O(34)-N(32)	1.2332	C(8)-N(7)	1.4019
O(33)-N(32)	1.2424	N(7)-C(4)	1.4012
N(32)-C(30)	1.4176	C(6)-C(1)	1.3833
C(31)-C(27)	1.4932	C(6)-C(5)	1.4061
C(30)-C(29)	1.3796	C(5)-C(4)	1.4158
C(30)-N(26)	1.3931	C(4)-C(3)	1.4140
C(29)-N(28)	1.3561	C(3)-C(2)	1.3877
N(28)-C(27)	1.3324	C(2)-C(1)	1.4028

Связь	Угол, °	Связь	Угол, °
O(34)-N(32)-O(33)	124.4309	O(18)-C(17)-C(16)	120.3742
O(34)-N(32)-C(30)	116.8552	H(44)-C(16)-H(43)	105.7562
O(33)-N(32)-C(30)	118.7138	H(44)-C(16)-C(17)	106.8697
H(55)-C(31)-H(54)	108.4330	H(44)-C(16)-N(7)	109.8875
H(55)-C(31)-H(53)	107.8705	H(43)-C(16)-C(17)	108.9417
H(55)-C(31)-C(27)	112.0917	H(43)-C(16)-N(7)	109.5589
H(54)-C(31)-H(53)	108.3333	C(17)-C(16)-N(7)	115.3698
H(54)-C(31)-C(27)	107.5705	H(42)-C(14)-C(13)	122.0179
H(53)-C(31)-C(27)	112.4152	H(42)-C(14)-C(9)	116.6689
N(32)-C(30)-C(29)	127.8388	C(13)-C(14)-C(9)	121.3128
N(32)-C(30)-N(26)	125.5289	H(41)-C(13)-C(14)	120.8044
C(29)-C(30)-N(26)	106.6241	H(41)-C(13)-C(12)	120.4906
H(52)-C(29)-C(30)	126.8646	C(14)-C(13)-C(12)	118.6998
H(52)-C(29)-N(28)	123.1956	H(40)-C(12)-C(13)	120.0319
C(30)-C(29)-N(28)	109.9398	H(40)-C(12)-C(11)	118.7048
C(29)-N(28)-C(27)	106.0945	C(13)-C(12)-C(11)	121.2612
C(31)-C(27)-N(28)	123.8544	H(39)-C(11)-C(12)	118.2185
C(31)-C(27)-N(26)	124.0615	H(39)-C(11)-C(8)	121.1631
N(28)-C(27)-N(26)	112.0753	C(12)-C(11)-C(8)	120.6039
C(30)-N(26)-C(27)	105.2658	O(15)-C(10)-C(9)	122.1964
C(30)-N(26)-C(25)	129.1683	O(15)-C(10)-C(5)	122.2645
C(27)-N(26)-C(25)	125.5643	C(9)-C(10)-C(5)	115.5074
H(51)-C(25)-H(50)	108.4333	C(14)-C(9)-C(10)	118.5451
H(51)-C(25)-N(26)	109.2018	C(14)-C(9)-C(8)	120.0829
H(51)-C(25)-C(24)	109.9374	C(10)-C(9)-C(8)	121.3538
H(50)-C(25)-N(26)	107.1907	C(11)-C(8)-C(9)	117.9957
H(50)-C(25)-C(24)	109.8897	C(11)-C(8)-N(7)	121.7616
N(26)-C(25)-C(24)	112.0859	C(9)-C(8)-N(7)	120.2264
H(49)-C(24)-H(48)	109.1215	C(16)-N(7)-C(8)	120.8731
H(49)-C(24)-C(25)	111.6925	C(16)-N(7)-C(4)	117.9995
H(49)-C(24)-O(23)	109.1625	C(8)-N(7)-C(4)	121.1189
H(48)-C(24)-C(25)	111.6371	H(38)-C(6)-C(5)	116.8461
H(48)-C(24)-O(23)	109.8748	H(38)-C(6)-C(1)	121.9621
C(25)-C(24)-O(23)	105.2693	C(5)-C(6)-C(1)	121.1916
C(24)-O(23)-C(21)	116.7461	C(10)-C(5)-C(6)	118.7860
O(23)-C(21)-O(22)	124.6051	C(10)-C(5)-C(4)	121.1781
O(23)-C(21)-C(20)	112.0802	C(6)-C(5)-C(4)	120.0137
O(22)-C(21)-C(20)	123.3080	N(7)-C(4)-C(5)	120.4841
H(47)-C(20)-H(46)	106.8147	N(7)-C(4)-C(3)	121.2077
H(47)-C(20)-C(21)	108.7262	C(5)-C(4)-C(3)	118.3055
H(47)-C(20)-N(19)	107.8851	H(37)-C(3)-C(4)	121.2662
H(46)-C(20)-C(21)	106.7364	H(37)-C(3)-C(2)	118.3744
H(46)-C(20)-N(19)	112.0042	C(4)-C(3)-C(2)	120.3435
C(21)-C(20)-N(19)	114.3861	H(36)-C(2)-C(3)	118.7075
H(45)-N(19)-C(20)	117.2683	H(36)-C(2)-C(1)	119.9813
H(45)-N(19)-C(17)	118.1598	C(3)-C(2)-C(1)	121.3101
C(20)-N(19)-C(17)	121.9195	H(35)-C(1)-C(6)	120.7874
N(19)-C(17)-O(18)	124.3346	H(35)-C(1)-C(2)	120.4265
N(19)-C(17)-C(16)	115.2640	C(6)-C(1)-C(2)	118.7823

## Приложение 12

*Длины связей и валентные углы в молекуле соединения 16с в газовой фазе, вычисленные в ходе оптимизации DFT B3LYP STO 6-31G(d,p)*

Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å
H(47)-C(25)	1.0952	C(23)-N(22)	1.3560
H(46)-C(25)	1.0902	N(22)-C(21)	1.3326
H(45)-C(25)	1.0961	C(21)-N(18)	1.3673
H(44)-C(23)	1.0797	C(20)-O(19)	1.4202
H(43)-C(20)	1.0972	O(19)-C(13)	1.3650
H(42)-C(20)	1.0972	N(18)-C(17)	1.4676
H(41)-C(20)	1.0908	C(17)-C(16)	1.5338
H(40)-C(17)	1.0891	C(16)-N(15)	1.4684
H(39)-C(17)	1.0914	N(15)-C(10)	1.4072
H(38)-C(16)	1.0918	C(14)-C(9)	1.4223
H(37)-C(16)	1.0975	C(14)-C(13)	1.3780
H(36)-N(15)	1.0127	C(13)-C(12)	1.4268
H(35)-C(14)	1.0849	C(12)-C(11)	1.3697
H(34)-C(12)	1.0834	C(11)-C(8)	1.4275
H(33)-C(11)	1.0848	C(10)-C(5)	1.4136
H(32)-C(6)	1.0843	C(10)-C(9)	1.4186
H(31)-C(3)	1.0849	C(9)-C(8)	1.4444
H(30)-C(2)	1.0860	C(8)-N(7)	1.3430
H(29)-C(1)	1.0862	N(7)-C(4)	1.3417
O(28)-N(26)	1.2330	C(6)-C(1)	1.3711
O(27)-N(26)	1.2425	C(6)-C(5)	1.4293
N(26)-C(24)	1.4185	C(5)-C(4)	1.4433
C(25)-C(21)	1.4933	C(4)-C(3)	1.4311
C(24)-C(23)	1.3803	C(3)-C(2)	1.3689
C(24)-N(18)	1.3919	C(2)-C(1)	1.4244

Связь	Угол, °	Связь	Угол, °
O(28)-N(26)-O(27)	124.3779	H(36)-N(15)-C(10)	111.5790
O(28)-N(26)-C(24)	116.7848	C(16)-N(15)-C(10)	119.2093
O(27)-N(26)-C(24)	118.8367	H(35)-C(14)-C(13)	116.9463
H(47)-C(25)-H(46)	108.6783	H(35)-C(14)-C(9)	121.8056
H(47)-C(25)-H(45)	107.8188	C(13)-C(14)-C(9)	121.2419
H(47)-C(25)-C(21)	112.3328	O(19)-C(13)-C(14)	116.3512
H(46)-C(25)-H(45)	108.3090	O(19)-C(13)-C(12)	123.5020
H(46)-C(25)-C(21)	107.7521	C(14)-C(13)-C(12)	120.1451
H(45)-C(25)-C(21)	111.8401	H(34)-C(12)-C(13)	120.4218
N(26)-C(24)-C(23)	127.7390	H(34)-C(12)-C(11)	119.6780
N(26)-C(24)-N(18)	125.5582	C(13)-C(12)-C(11)	119.8972
C(23)-C(24)-N(18)	106.7021	H(33)-C(11)-C(12)	121.2493
H(44)-C(23)-C(24)	126.9232	H(33)-C(11)-C(8)	116.9370
H(44)-C(23)-N(22)	123.2015	C(12)-C(11)-C(8)	121.8138
C(24)-C(23)-N(22)	109.8744	N(15)-C(10)-C(9)	121.3738
C(23)-N(22)-C(21)	105.9609	N(15)-C(10)-C(5)	119.9918
C(25)-C(21)-N(22)	123.7788	C(9)-C(10)-C(5)	118.6051
C(25)-C(21)-N(18)	123.9369	C(14)-C(9)-C(10)	123.6944
N(22)-C(21)-N(18)	112.2800	C(14)-C(9)-C(8)	118.7532
H(43)-C(20)-H(42)	109.2097	C(10)-C(9)-C(8)	117.5424
H(43)-C(20)-H(41)	109.0202	C(11)-C(8)-C(9)	118.1139
H(43)-C(20)-O(19)	111.8402	C(11)-C(8)-N(7)	117.7585
H(42)-C(20)-H(41)	109.0382	C(9)-C(8)-N(7)	124.1144
H(42)-C(20)-O(19)	111.8364	C(8)-N(7)-C(4)	117.7748
H(41)-C(20)-O(19)	105.7837	H(32)-C(6)-C(5)	118.6968
C(20)-O(19)-C(13)	119.0182	H(32)-C(6)-C(1)	120.1694
C(24)-N(18)-C(21)	105.1816	C(5)-C(6)-C(1)	121.0624
C(24)-N(18)-C(17)	129.0073	C(10)-C(5)-C(6)	123.2953
C(21)-N(18)-C(17)	125.8051	C(10)-C(5)-C(4)	118.3093
H(40)-C(17)-H(39)	108.3177	C(6)-C(5)-C(4)	118.3704
H(40)-C(17)-N(18)	108.2310	N(7)-C(4)-C(5)	123.4787
H(40)-C(17)-C(16)	110.1842	N(7)-C(4)-C(3)	117.9053
H(39)-C(17)-N(18)	107.6549	C(5)-C(4)-C(3)	118.6066
H(39)-C(17)-C(16)	110.2448	H(31)-C(3)-C(4)	116.8721
N(18)-C(17)-C(16)	112.0901	H(31)-C(3)-C(2)	122.0264
H(38)-C(16)-H(37)	107.5817	C(4)-C(3)-C(2)	121.0956
H(38)-C(16)-C(17)	110.0459	H(30)-C(2)-C(3)	120.2437
H(38)-C(16)-N(15)	108.9231	H(30)-C(2)-C(1)	119.5134
H(37)-C(16)-C(17)	109.0347	C(3)-C(2)-C(1)	120.2240
H(37)-C(16)-N(15)	111.7379	H(29)-C(1)-C(6)	120.0100
C(17)-C(16)-N(15)	109.4932	H(29)-C(1)-C(2)	119.4954
H(36)-N(15)-C(16)	110.2856	C(6)-C(1)-C(2)	120.4813

### Приложение 13

*Длины связей и валентные углы в молекуле соединения 17a в газовой фазе, вычисленные в ходе оптимизации DFT B3LYP STO 6-31G(d,p)*

Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å
H(53)-C(29)	1.0901	N(26)-C(25)	1.3309
H(52)-C(29)	1.0951	C(25)-N(24)	1.3693
H(51)-C(29)	1.0960	N(24)-C(23)	1.4652
H(50)-C(27)	1.0797	C(23)-C(22)	1.5265
H(49)-C(23)	1.0915	C(22)-O(20)	1.4427
H(48)-C(23)	1.0885	O(21)-C(19)	1.2117
H(47)-C(22)	1.0919	O(20)-C(19)	1.3469
H(46)-C(22)	1.0938	C(19)-C(16)	1.5226
H(45)-C(18)	1.0975	C(18)-O(17)	1.4189
H(44)-C(18)	1.0974	O(17)-C(13)	1.3670
H(43)-C(18)	1.0910	C(16)-N(15)	1.4535
H(42)-C(16)	1.0942	N(15)-C(10)	1.3960
H(41)-C(16)	1.0999	C(14)-C(13)	1.3784
H(40)-N(15)	1.0127	C(14)-C(9)	1.4224
H(39)-C(14)	1.0847	C(13)-C(12)	1.4257
H(38)-C(12)	1.0836	C(12)-C(11)	1.3703
H(37)-C(11)	1.0848	C(11)-C(8)	1.4268
H(36)-C(6)	1.0837	C(10)-C(9)	1.4220
H(35)-C(3)	1.0850	C(10)-C(5)	1.4152
H(34)-C(2)	1.0862	C(9)-C(8)	1.4425
H(33)-C(1)	1.0860	C(8)-N(7)	1.3442
O(32)-N(30)	1.2322	N(7)-C(4)	1.3412
O(31)-N(30)	1.2421	C(6)-C(5)	1.4302
N(30)-C(28)	1.4191	C(6)-C(1)	1.3710
C(29)-C(25)	1.4931	C(5)-C(4)	1.4448
C(28)-N(24)	1.3929	C(4)-C(3)	1.4312
C(28)-C(27)	1.3791	C(3)-C(2)	1.3687
C(27)-N(26)	1.3570	C(2)-C(1)	1.4239

Связь	Угол, °	Связь	Угол, °
O(32)-N(30)-O(31)	124.5594	H(42)-C(16)-N(15)	111.5187
O(32)-N(30)-C(28)	116.8005	H(41)-C(16)-C(19)	106.6728
O(31)-N(30)-C(28)	118.6396	H(41)-C(16)-N(15)	112.7917
H(53)-C(29)-H(52)	108.5860	C(19)-C(16)-N(15)	110.2826
H(53)-C(29)-H(51)	108.3362	H(40)-N(15)-C(16)	109.9197
H(53)-C(29)-C(25)	107.7301	H(40)-N(15)-C(10)	113.5281
H(52)-C(29)-H(51)	107.8267	C(16)-N(15)-C(10)	121.7667
H(52)-C(29)-C(25)	112.2907	H(39)-C(14)-C(13)	117.1006
H(51)-C(29)-C(25)	111.9577	H(39)-C(14)-C(9)	121.7991
N(30)-C(28)-C(27)	127.8551	C(13)-C(14)-C(9)	121.0672
N(30)-C(28)-N(24)	125.4699	O(17)-C(13)-C(14)	116.3223
C(27)-C(28)-N(24)	106.6743	O(17)-C(13)-C(12)	123.4525
H(50)-C(27)-C(28)	126.9102	C(14)-C(13)-C(12)	120.2211
H(50)-C(27)-N(26)	123.1891	H(38)-C(12)-C(13)	120.4822
C(28)-C(27)-N(26)	109.9000	H(38)-C(12)-C(11)	119.6519
C(27)-N(26)-C(25)	106.0353	C(13)-C(12)-C(11)	119.8598
C(29)-C(25)-N(26)	123.8256	H(37)-C(11)-C(12)	121.2470
C(29)-C(25)-N(24)	123.9622	H(37)-C(11)-C(8)	116.9291
N(26)-C(25)-N(24)	112.2082	C(12)-C(11)-C(8)	121.8238
C(28)-N(24)-C(25)	105.1818	N(15)-C(10)-C(9)	120.4551
C(28)-N(24)-C(23)	129.0609	N(15)-C(10)-C(5)	120.9273
C(25)-N(24)-C(23)	125.7563	C(9)-C(10)-C(5)	118.5734
H(49)-C(23)-H(48)	108.8446	C(14)-C(9)-C(10)	123.5100
H(49)-C(23)-N(24)	107.6278	C(14)-C(9)-C(8)	118.9051
H(49)-C(23)-C(22)	109.9422	C(10)-C(9)-C(8)	117.5723
H(48)-C(23)-N(24)	108.9575	C(11)-C(8)-C(9)	118.0572
H(48)-C(23)-C(22)	109.9220	C(11)-C(8)-N(7)	117.7446
N(24)-C(23)-C(22)	111.4794	C(9)-C(8)-N(7)	124.1841
H(47)-C(22)-H(46)	108.9130	C(8)-N(7)-C(4)	117.6833
H(47)-C(22)-C(23)	110.9156	H(36)-C(6)-C(5)	119.2550
H(47)-C(22)-O(20)	109.7841	H(36)-C(6)-C(1)	119.5558
H(46)-C(22)-C(23)	111.9667	C(5)-C(6)-C(1)	121.1442
H(46)-C(22)-O(20)	109.6966	C(10)-C(5)-C(6)	123.5386
C(23)-C(22)-O(20)	105.5139	C(10)-C(5)-C(4)	118.1621
C(22)-O(20)-C(19)	115.8802	C(6)-C(5)-C(4)	118.2585
O(21)-C(19)-O(20)	124.1711	N(7)-C(4)-C(5)	123.6733
O(21)-C(19)-C(16)	124.8376	N(7)-C(4)-C(3)	117.7393
O(20)-C(19)-C(16)	110.9710	C(5)-C(4)-C(3)	118.5721
H(45)-C(18)-H(44)	109.1080	H(35)-C(3)-C(4)	116.7754
H(45)-C(18)-H(43)	109.0080	H(35)-C(3)-C(2)	122.0408
H(45)-C(18)-O(17)	111.9038	C(4)-C(3)-C(2)	121.1759
H(44)-C(18)-H(43)	108.9580	H(34)-C(2)-C(3)	120.2391
H(44)-C(18)-O(17)	111.9154	H(34)-C(2)-C(1)	119.5364
H(43)-C(18)-O(17)	105.8341	C(3)-C(2)-C(1)	120.2086
C(18)-O(17)-C(13)	118.9169	H(33)-C(1)-C(6)	119.9064
H(42)-C(16)-H(41)	106.4806	H(33)-C(1)-C(2)	119.6065
H(42)-C(16)-C(19)	108.8692	C(6)-C(1)-C(2)	120.4788