

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

На правах рукописи

Ламанов

ЛАМАНОВ
Алексей Юрьевич

**СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ
АКРИДИН- И АКРИДОНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ СОДЕРЖАЩИХ
ФАРМАКОФОРНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
кандидата химических наук

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

Курск – 2018

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1 Методы синтеза производных акридина	9
1.1.1 Реакционная способность акридинов.....	19
1.1.2 Синтез 9-замещенных акридинов.....	21
1.1.3 Реакционная способность акридонкарбоновых кислот	24
1.2 Фармакологическая активность производных акридина.....	26
1.2.1 Противоопухолевая активность.....	26
1.2.2 Противомаларийная активность	33
1.2.3 Противотуберкулёзная активность	34
1.2.4 Противовирусная активность.....	36
1.2.5 Антибактериальная активность	37
1.2.6 Ацетилхолинэстеразы ингибирующее действие	40
1.2.7 Другие области применения	41
ГЛАВА 2. СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ АКРИДИНА	43
2.1 Выбор фармакофорных групп, моделирование структуры целевых соединений	43
2.1.1 Прогноз биологической активности в PASS online.....	45
2.2 Синтез производных акридона с фторсодержащими 1,2,4- и 1,3,4- оксадиазолами.....	46
2.2.1 Реакционная способность 10-((5-(перфторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2- ил)метил)акридин-9(10H)-онов	50
2.3 Синтез замещенных амидов акридин- и акридонкарбоновых кислот.....	52
2.4 Четвертичные аммониевые соли производных акридинкарбоновых кислот ...	62
2.5 Синтез эфиров акридонкарбоновых кислот содержащих 1,2,3-триазольный фрагмент.....	72
2.6 Синтез производных акридона содержащих изоксазолиновый фрагмент.....	75
2.7 Исследование биологической активности синтезированных соединений	78

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	95
ВЫВОДЫ	147
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	149
Приложение	176

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

MeCN	ацетонитрил
DMSO	диметилсульфоксид
TMSiCl	триметилсилил хлорид
tBuMe ₂ Cl	трет-будилдиметилсилил хлорид
THF	тетрагидрофуран
PCC	пиридин хлорхромат
NBS	N-бромсукцинимид
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
DCC	N,N'-дициклогексилкарбодиимид
ВОР-Cl	бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфиник хлорид
ПФК	полифосфорная кислота
Pu	пиридин
АУК	акридонуксусная кислота
2-КА	акридин-9(10 <i>H</i>)-он-2-карбоновая кислота, 2-карбоксиакридон
4-КА	акридин-9(10 <i>H</i>)-он-4-карбоновая кислота, 4-карбоксиакридон
9-КА	акридин-9-карбоновая кислота, 9-карбоксиакридин
DMF	диметилформамид
TEA	триэтиламин
AIBN	азобисизобутиронитрил
MW	микроволновое излучение

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы.

Несмотря на большое количество используемых лекарственных средств, остается необходимость поиска более эффективных препаратов, обладающих наименьшими побочными действиями. Особенно отчётливо эта тенденция проявляется в области антибактериальных препаратов, где проблема резистентности патогенных микроорганизмов заставляет ученых постоянно модифицировать существующие и создавать новые лекарственные средства.

Среди большого количества изученных соединений, можно выделить класс производных акридина. Это один из наиболее давно изучаемых классов гетероциклических соединений, и, учитывая постоянные публикации работ по синтезу и анализу их биологической активности, можно утверждать, что это перспективный класс биологически активных веществ. Акридины нашли широкое применение в различных областях практической деятельности человека: их закрепляют на волокнистых материалах, с целью получения материалов со специальными свойствами, в качестве красителей, а также в аналитической химии (в качестве индикаторов). Большое значение они имеют в медицине: это препараты с широким спектром биологической активности, например: противоопухолевые – амсакрин, антидепрессанты – диметакрин, антисептические – риванол, ноотропные – такрин, противомаларийные – акрихин. Особое место занимают соли акридонуксусной кислоты, которые используются в качестве действующей основы в препаратах Циклоферон и Неовир, они проявляют противовирусное и иммуномодулирующее действие, при этом практически не оказывают вредного воздействия на организм человека и входят в перечень жизненно важных лекарственных препаратов.

Таким образом, акридиновый фрагмент является универсальной фармакофорной группой с широким спектром биологической активности. Можно предположить, что комбинация акридинового цикла с другими фармакофорными группами, может привести к появлению фармакологических свойств у нового

соединения. Поэтому представляет научный и практический интерес синтез производных акридина дополненных другими гетероциклическими фармакофорными группами. Экспериментальная оценка антибактериальных свойств вновь синтезированных соединений также является актуальной прикладной задачей.

Использование разнообразных функционализированных представителей из гетероциклических и ароматических классов соединений дает большой выбор для получения производных акридина и обеспечивает большую вероятность получения новых соединений с целевой фармакологической активностью.

Целью работы является разработка эффективных методов синтеза и изучение антибактериальных свойств новых производных акридин- и акридонкарбоновых кислот с различными гетероциклическими фармакофорными группами.

Научная новизна.

Впервые исследована реакция арилирования аминов и спиртов акридонами, содержащими 1,3,4-оксадиазольный цикл с перфторфенильным заместителем.

С помощью реакции диполярного 1,3-циклоприсоединения оксимов ароматических альдегидов к аллилакридонам показана возможность синтеза новых производных акридона, содержащих оксазолиновый фрагмент.

Показана возможность применения соединений пиперазинового ряда в синтезе новых биологически активных производных акридона с использованием реакций алкилирования, ацилирования.

Выполнен дизайн и осуществлен синтез потенциально биологически активных веществ, включающих структурный фрагмент акридина и нитрофурана, связанных пиперазиновым фрагментом.

Впервые был синтезирован ряд производных акридина, содержащих N-метилпиперазиновый, аминопиридиновый, пирролидиновый, пиперидиновый фрагменты, и получены их четвертичных аммониевые соли. Установлено, что лучшим растворителем для кватернизации является ацетонитрил.

Впервые синтезированы пропаргиловые эфиры акридонкарбоновых кислот и использованы в реакции [3+2] азид-алкинового циклоприсоединения, в результате чего получены новые производные акридона, содержащие 1,2,3-триазольный фрагмент.

Теоретическая и практическая значимость.

Синтезировано 90 новых производных акридин- и акридонкарбоновых кислот, содержащих гетероциклические фрагменты.

Разработана методика синтеза производных акридона, содержащих арилзамещенный изоксазолиновый фрагмент, позволяющая получать соединения с высокой степенью чистоты.

Разработаны методики синтеза акридонов, содержащих 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольный фрагмент с полифторированным заместителем. Установлено, что производные, содержащие перфторфенильный заместитель, обладают арилирующим действием, что позволяет использовать их в синтезе анилинов и фенолов.

Синтезированы амиды акридин- и акридонкарбоновых кислот, содержащие пиперазиновый фрагмент, которые были использованы в реакциях алкилирования и ацилирования, что показывает их ценность в качестве билдинг-блоков для комбинаторной химии.

Проведены исследования антибактериальной активности полученных соединений, выявлены соединения, которые обладают высокой антибактериальной активностью превосходящей или сравнимой с активностью применяемых в медицинской практике препаратов.

Достоверность полученных результатов обеспечивается тем, что экспериментальные работы и аналитические исследования выполнены на современном сертифицированном оборудовании. Состав и структура синтезированных соединений подтверждена данными ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, ВЭЖХ-масс-спектрометрии, элементного анализа. Для поиска научной литературы по теме диссертации использована электронная база данных Reaxys (Elsevier).

Положения, выносимые на защиту:

- методы синтеза производных акридона содержащих 1,3,4-оксадиазолы с перфторированными заместителями и результаты их взаимодействия со спиртами и аминами.

- применение реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения в синтезе новых производных акридонов и акридонкарбоновых кислот, содержащих оксазолиновый и 1,2,3-триазольный цикл.

- синтез производных акридин- и акридонкарбоновых кислот, содержащих третичную amino- и четвертичную аммонийную группы.

- результаты исследования антибактериальной активности синтезированных соединений и взаимосвязь структуры с активностью.

Апробация работы. Основные результаты работы были доложены на: III Всероссийской научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2014 г.); Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2015» (Москва, 2015 г.); XXV Российской молодежной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2015 г.); Congress on Heterocyclic Chemistry «KOST-2015» (Москва, 2015 г.); Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург, 2016 г.); II Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2017 г.); VIII научной конференции молодых ученых «Инновации в химии: достижения и перспективы-2017».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 работ: 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, 7 тезисов докладов на конференциях.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, выводов, списка литературы и приложения, изложена на 182 страницах и включает 4 таблицы, 113 схем, 2 рисунка. Список литературы состоит из 224 наименований.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В данном обзоре проведен анализ литературных данных по методам синтеза и реакционной активности производных акридина. Проанализированы также биологические свойства таких структур, показана перспективность поиска новых производных в ряду акридина.

1.1 Методы синтеза производных акридина

Акридин был впервые выделен в прошлом веке из каменноугольной смолы, но со временем ученые научились синтезировать как сам акридин, так и его производные в лабораториях. По мере изучения свойств акридинов и развития науки потребности в акридинах увеличивались. На это повлияло открытие антималярийных, антисептических, противораковых свойств этих производных. Поэтому ученые постоянно синтезируют и исследуют новые производные акридина. Вместе с этим совершенствуются и методы синтеза акридинов. Для достижения поставленной цели необходимо рассмотреть как методы синтеза и модификации акридинов, так и их биологическую активность. Можно выделить несколько основных способов синтеза акридинового кольца.

Реакция Бернтсена [1, 2] является одним из самых простых способов синтезов производных акридина. Эта реакция в настоящее время широко используется химиками, несмотря на жесткие условия. В классическом исполнении эта реакция представляет взаимодействие ароматической или алифатической карбоновой кислоты и дифениламина **1** (схема 1) в присутствии избытка хлорида цинка при 200 – 270 °С в течение 20 ч. В результате получают 9-замещенные акридины **2**. В качестве карбоновой кислоты может быть взята муравьиная кислота [3] а также другие кислоты. Могут быть использованы условия микроволнового излучения (MW) [4-7].

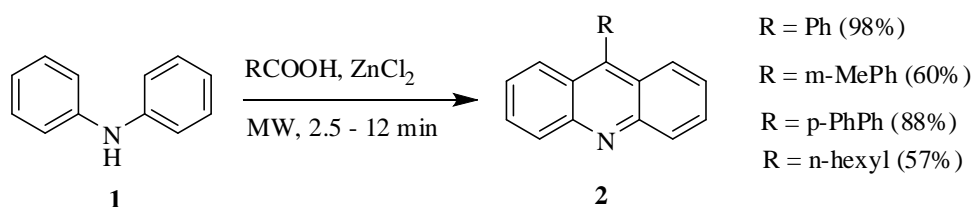


Схема 1

Попытки ученых оптимизировать реакцию Бернтсена заменой хлорида цинка на фосфорную кислоту не позволили уменьшить температуру реакционной системы. При этом выходы оказались достаточно низкими [8]. Также испытывались другие потенциальные катализаторы при термическом и микроволновом воздействии. Наилучшие результаты были достигнуты с п-толуолсульфоновой кислотой в условиях микроволнового излучения [9].

Эффективный палладий/медь совместно катализируемый метод карбонилирования дифениламинов для синтеза акридонов был разработан китайскими учёными (схема 2). Этот метод использует доступные исходные материалы, и реакция протекает в мягких условиях. Метод обеспечивает простой, эффективный и атом-экономичный способ синтеза акридонов **3**.

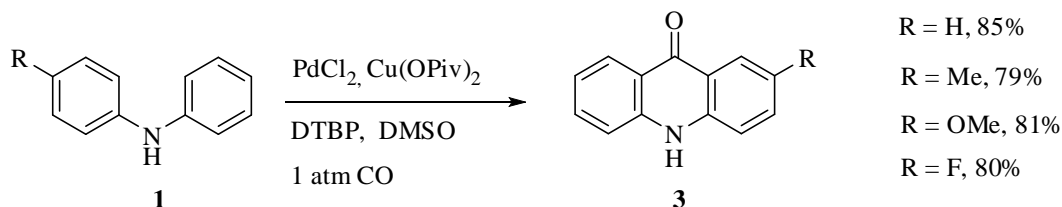


Схема 2

В качестве катализатора лучшие результаты показали хлорид палладия совместно с пивалатом меди ($\text{Cu}(\text{OPiv})_2$). В качестве окислителя используют ди-*трет*-бутил пероксид (DTBP). Реакцию проводят в диметилсульфоксиде (DMSO) при 1 атм. CO в течение 24 часов [10].

В качестве стартового материала для синтеза замещенных акридинов **6** могут быть использованы 2-аминоарил кетоны **4**, которые при взаимодействии с аринами дают соответствующие акридины (схема 3). Арины генерируют непосредственно в реакции *in situ* из *o*-(триметилсилил)фенил трифлата **5**. В качестве растворителя наилучшие качества показал ацетонитрил (MeCN). Реакцию инициируют фторидом цезия. Данный метод позволяет с хорошими

выходами получить замещенные акридины [11, 12]. Также в синтезе могут быть использованы *o*-(триметилсилил)фенил трифлаты **5** содержащие заместители в кольце.

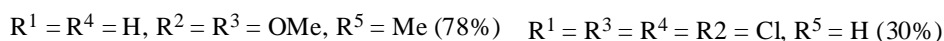
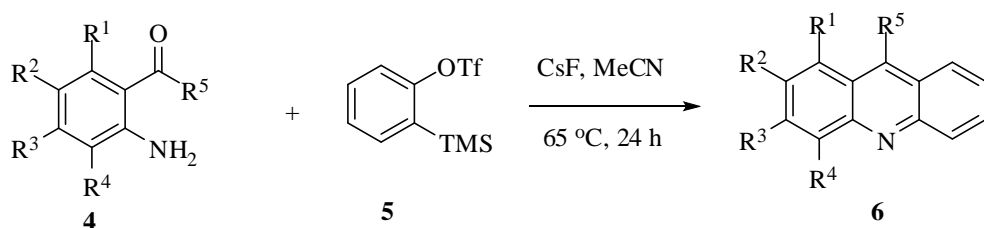


Схема 3

Еще один пример данного типа реакции когда 3-галоген-4-метоксибензины **8** генерируют из 5-(3-галоген-4-метоксифенил)тиантрениум перхлоратов **7** используя LDA (диизопропиламид лития) в THF (тетрагидрофуран). При взаимодействии полученных бензинов с 2-аминобензофенонами **9** получают 9-фенил замещенные акридины **10** (схема 4) [13].

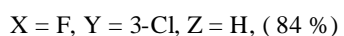
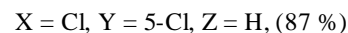
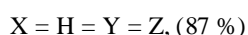
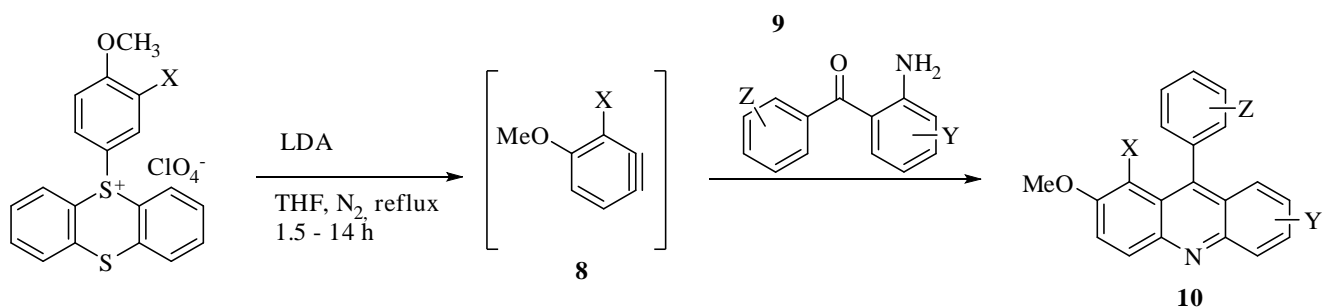


Схема 4

Производные 2-аминоарил кетонов в частности тозилгидразоны **12** используются в реакции кросс-сочетания с арилгалогенидами **11** для построения акридинового цикла. Данный тип реакции позволяет получить большое разнообразие акридинов **13** замещенных в кольце, но с алкильным заместителем в положении 9 (схема 5). Этот метод удобен для получения 9-метилакридинов. Реакцию проводят в диоксане в присутствии воды, основания (трет-бутилат лития), $Pd_2(dba)_3$ (дибензилиден ацетонид палладия) в качестве источника Pd^0 и лиганда RuPhos [14].

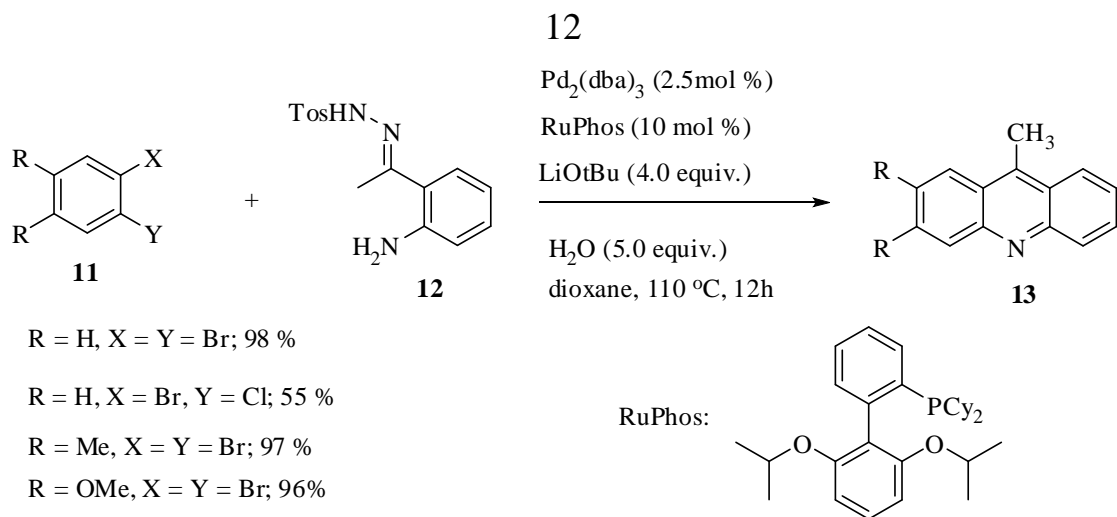


Схема 5

Реакция протекает с хорошими выходами. Основным недостатком при поиске условий данного типа реакций является подбор лигандов для катализатора.

2-Азидоарилкетоны **14** в присутствии эфира трехфтористого бора реагируют с бензолом, давая соответствующие 9-замещенные акридины **15** с хорошими выходами (схема 6) [15].

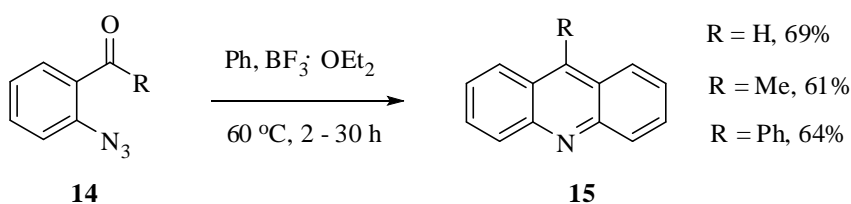


Схема 6

Соли акридиния **17** могут быть получены присоединением аринов (генерируют *in situ* из **5**) к кетоиминам **16** (схема 7). Предположительно механизм образования соли включает стадии присоединения арина, внутримолекулярную реакцию Фриделя-Крафтса и последующую дегидратацию. Этим методом также с хорошими выходами получают N-метил акридоны [16, 17].

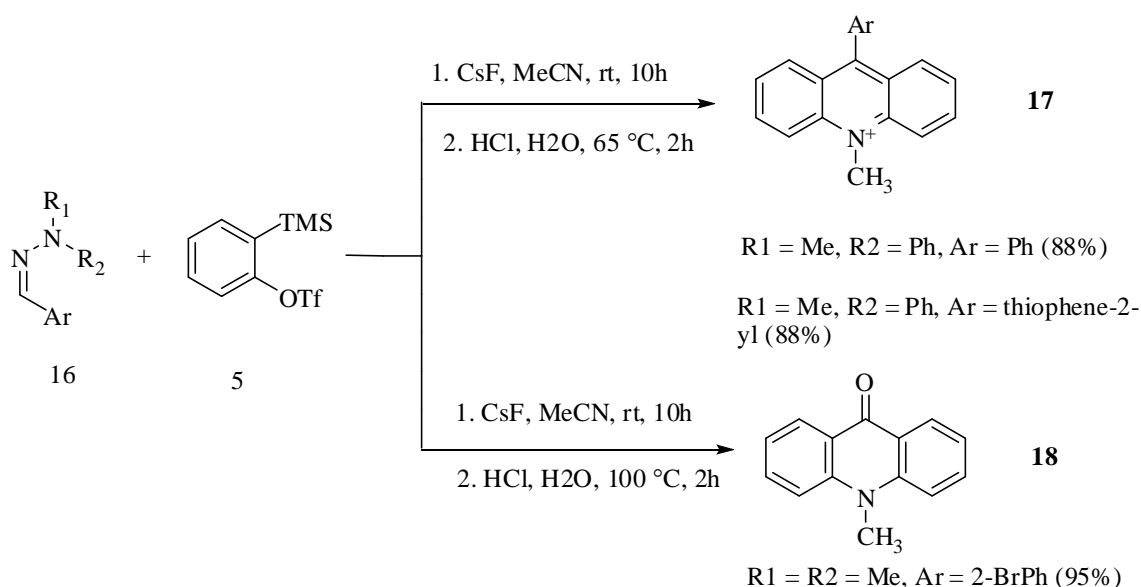


Схема 7

Удобный способ получения несимметричных акридинов **21** из альдегидов **19** и анилинов **20** разработали авторы работы [18]. Данный процесс представляет собой домино-реакцию катализируемую Pd(OAc)₂, включающую стадии алкилирования/циклизации/ароматизации (схема 8). Важным параметром этой реакции оказался выбор основания, K₂CO₃ показал наилучшие результаты. Безвоздушная атмосфера, а также температура и растворитель играют немаловажную роль в протекании реакции.

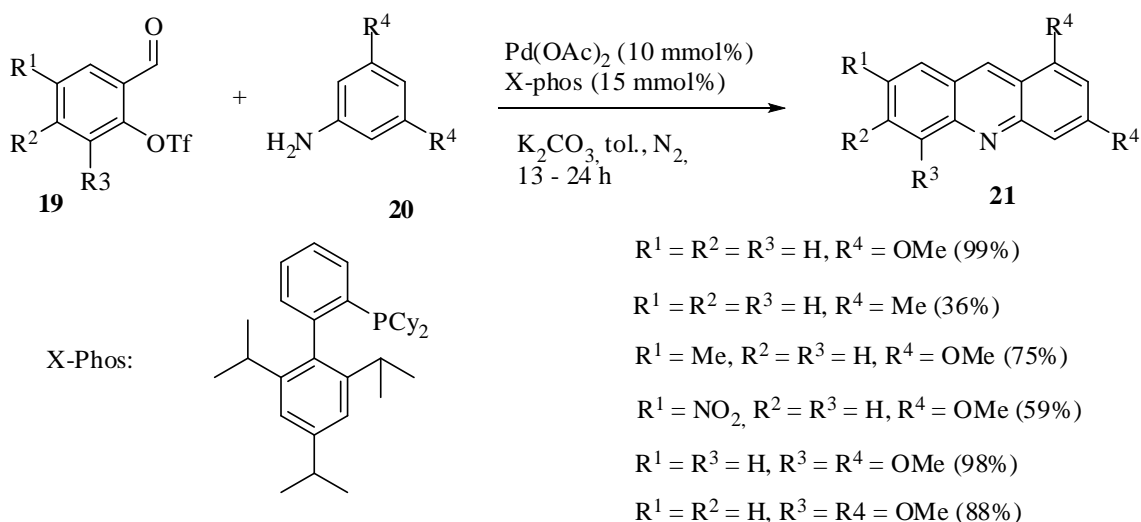


Схема 8

Разработан одnoreакторный синтез 9-хлоракридинов **24** из производного салициловой кислоты **22** и 4-замещенного анилина **23**. Этот метод включает аминирование по Бухвальду-Хартвигу, катализируемое Pd(OAc)₂, дальнейший

гидролиз и внутримолекулярную циклизацию (схема 9). Такой подход позволяет сэкономить реактивы и время на проведение синтеза, а также получить приемлемые выходы целевых продуктов [19, 31].

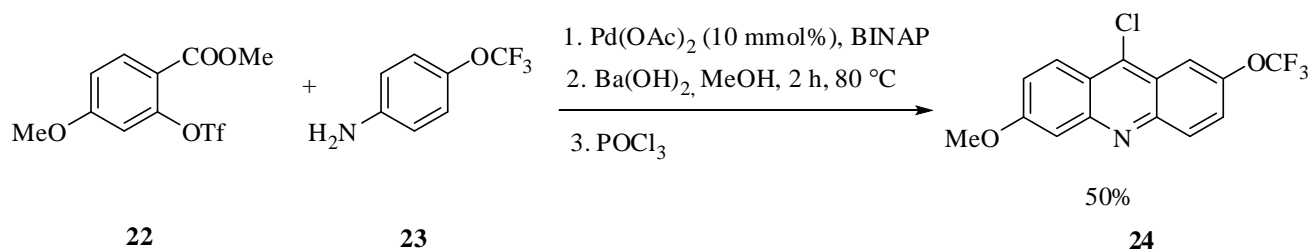


Схема 9

Реакцию присоединения ароматических азидов **25** к ароматическим имиnam формально можно рассматривать как [3+3] присоединение. Этот процесс протекает через каскадный механизм, включающий Rh(III)-катализируемое аминирование с последующим внутримолекулярным электрофильным замещением и ароматизацией (схема 10). Имины могут быть получены непосредственно из ароматических альдегидов **26** *in situ* с использованием бензиламина в дихлорэтane (DCE). В итоге удается получить акридины **27** с высокими выходами [20].

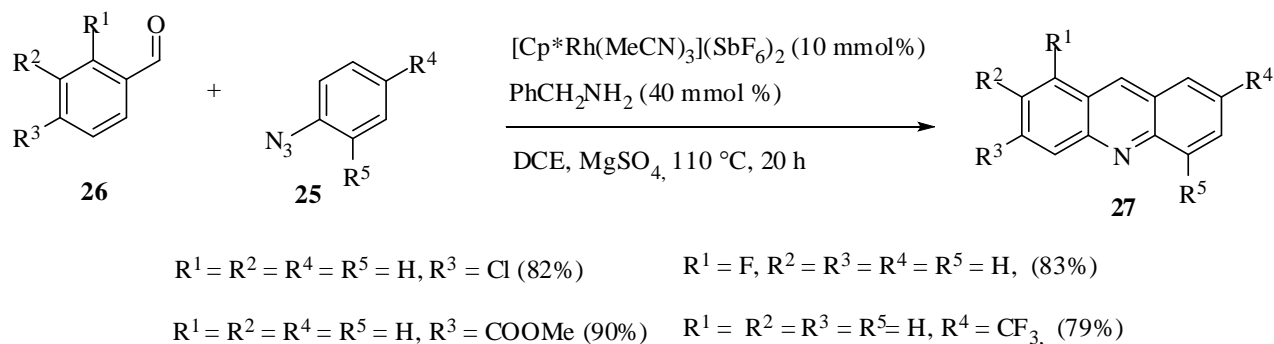


Схема 10

Модификация этой реакция с использованием фенилиминов **28** в качестве исходного материала и Ac₂O позволяет с хорошими выходами получить 9-замещенные акридины **29** (схема 11) [20].

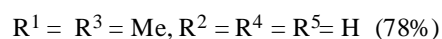
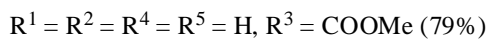
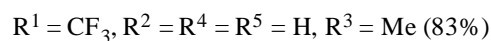
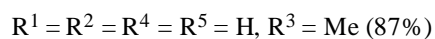
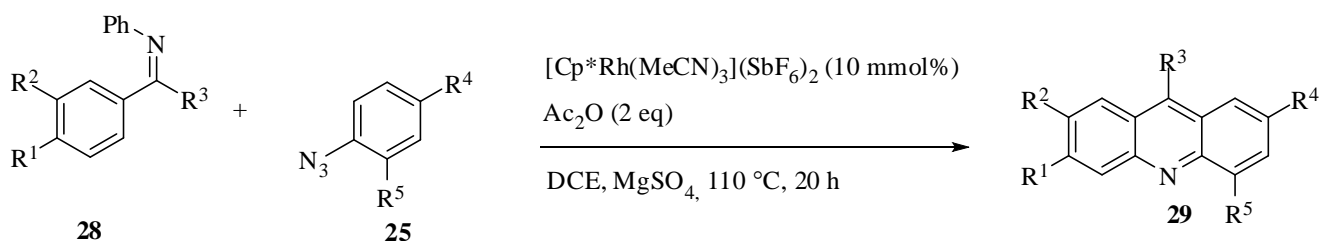


Схема 11

Синтез акридина-9-карбонитрилов **33** состоит из взаимодействия карбанионов с нитроаренами с последующим восстановлением нитро групп интермедиатов **32** с помощью силилирующих или ацилирующих агентов (TMSiCl (триметилсилил хлорид), tBuMe_2Cl (трет-будилдиметилсилил хлорид) (схема 12). Акридин-9-карбонитрилы могут быть использованы в качестве стартового материала в синтезе производных акридин-9-карбоновой кислоты (9-КА) [22, 23].

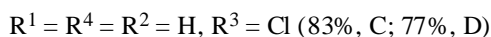
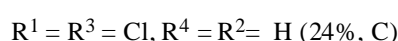
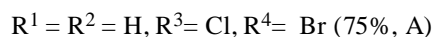
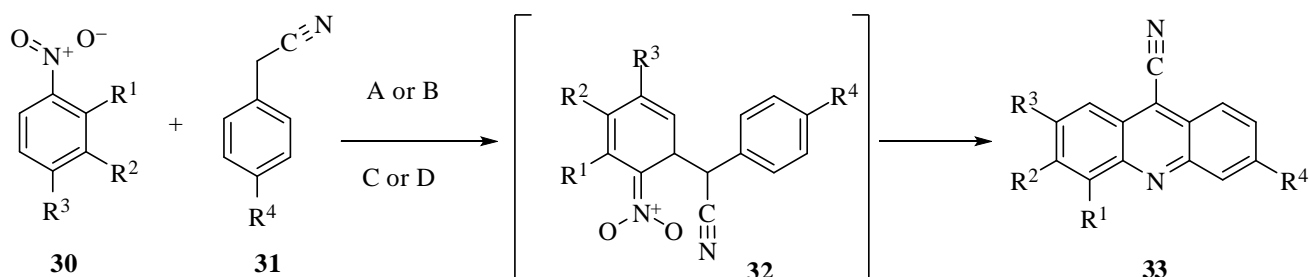


Схема 12

Анилины **36** получаемые из 2-бромстирола **34** и 2-хлоранилинов **35** в условиях региоселективной Pd-катализируемой трансформации 2-хлор-N-(2-винилфенил) преобразуют в 9-метилакридины **37** (схема 13). Варьируя такие факторы как растворитель, лиганд, основание, и температура также могут быть получены с высокими выходами дибензазепины, индолы, 1-винилкарбазолы [24].

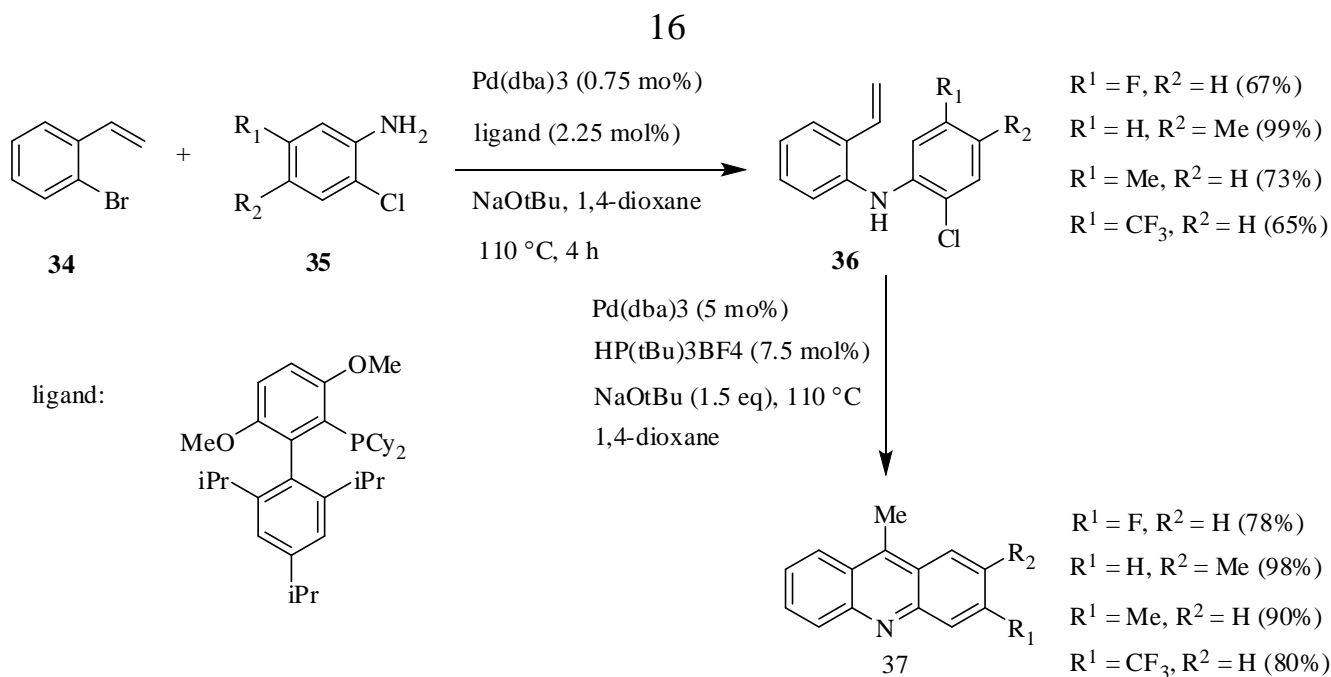


Схема 13

Большинство реакций получения акридинов посредством замыкания цикла требуют в качестве исходных соединений дифениламины, N-фенилантраниловые кислоты или их производные. Для получения N-фенилантраниловых кислот **40** подходит реакция Ульмана (схема 14), которая обычно требует высоких температур и избытка солей меди [25-30]. В качестве исходных реагентов используют α -галоген ароматические кислоты **38** и анилины **39**. Дальнейшая циклизация в полифосфорной кислоте (ПФК) с хорошим выходом дает акридон **41**.

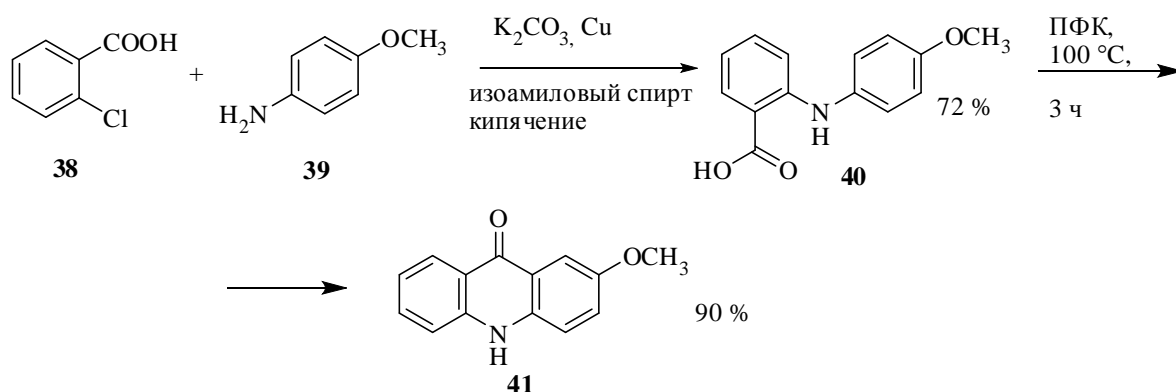


Схема 14

Дальнейшая циклизация дифенил-2-карбонил может быть осуществлена как с помощью POCl_3 так и в присутствии серной или трифторуксусной кислот при высокой температуре. Например, синтез 9-метил-4-нитроакридина из 1-(2-((2-

нитрофенил)амино) фенил)этанона в смеси серной и уксусной кислот при 95 – 100°C проходит в течение 30 минут с 82% выходом [32].

При применении серной кислоты возможно сульфирование в ароматический цикл. Особенно стоит выделить полифосфорную кислоту, использование которой в мягких условиях дает нужные продукты с высоким выходом [33, 221]. Применяются и другие дегидратирующие агенты, например трифлаты индия или скандия [33-37].

Учеными [38] был разработан метод прямого арил-альдегид внутримолекулярного образования Csp^2-Csp^2 связи, исключая металлические катализаторы (схема 15). Для этого метода было использовано гипервалентное соединение йода $PhI(OAc)_2$. Перекись бензоила значительно увеличивает выход продуктов реакции. Реакцию проводят в DMF (диметилформамиде) на воздухе, в результате из альдегида **42** возможно получение как акридина **43**, так и замещенных акридонов **44**.

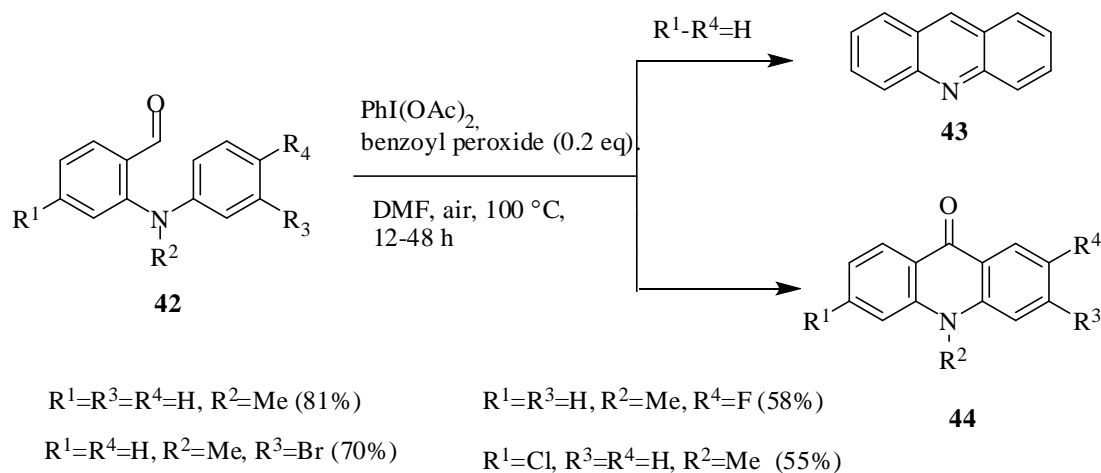


Схема 15

Этот метод не требует дополнительной активации альдегидной группы и может быть применён для широкого круга субстратов, что обеспечивает доступ к синтезу биологически активных производных акридона.

Простой способ получения 9-трифторметилакридинов разработан авторами работы [39]. Суть метода состоит в циклизации о-трифторацетилдифенил аминов **45** в хлороформе в присутствии трифторуксусной кислоты (схема 16). Такой путь дает доступ к биологически активным фторсодержащим акридинам **46**.

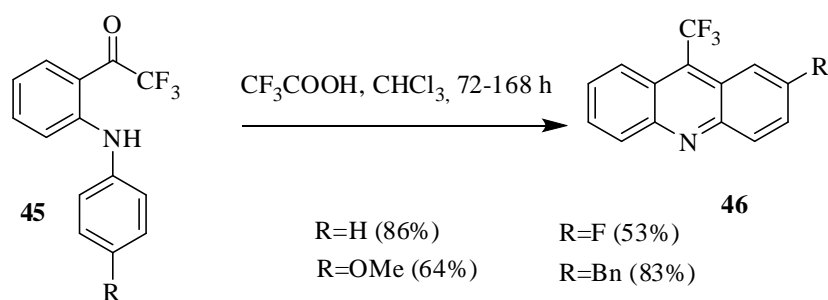


Схема 16

Важной реакцией в химии акридина является внутримолекулярная циклизация N-фенилантралиловых кислот **47** в среде POCl_3 (схема 17). Продуктом этой реакции является 9-хлоракридин **48**, который может быть использован в реакциях нуклеофильного замещения. Реакцию проводят при температуре кипения. Уменьшает время реакции применение микроволнового излучения [40-42].

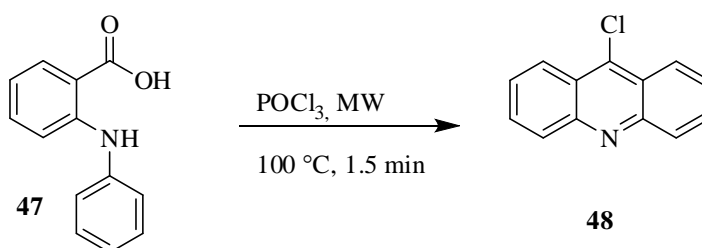


Схема 17

Внутримолекулярная циклизация o-ариламинофенил оснований Шиффа **49** под действием хлорида цинка дает широкий спектр соответствующих акридинов **50** (схема 18). Соединения с объёмным заместителем не реагируют [43].

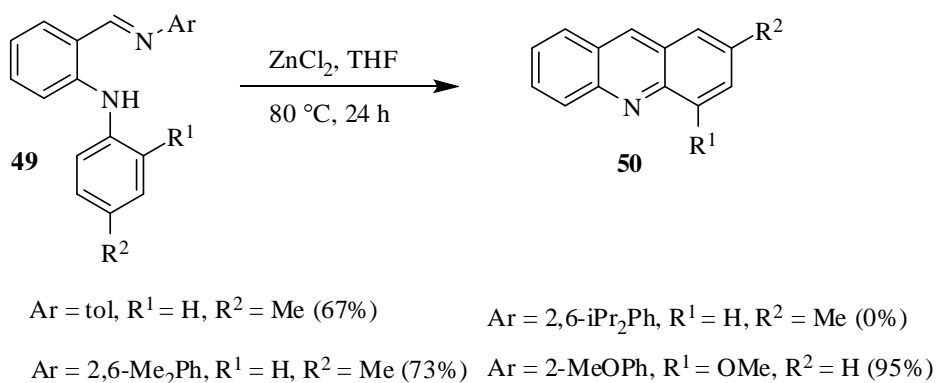


Схема 18

Также используются и некоторые другие реакции построения акридинового цикла, с использованием различных катализаторов, однако они получили ограниченное распространение [44-47].

Оригинальным способом получают 9-КА (9-карбоксиякридин) **53** (схема 1). Для этого дифениламин **1** ацилируют оксалилхлоридом, затем при помощи хлорида алюминия проводят внутримолекулярную реакцию Фриделя-Крафтса, полученный N-фенилизатин **52** в растворе КОН перегруппировывается в 9-КА **53**. Для получения производных 9-КА исходную кислоту переводят в реакционноспособный хлорангидрид [48, 49].

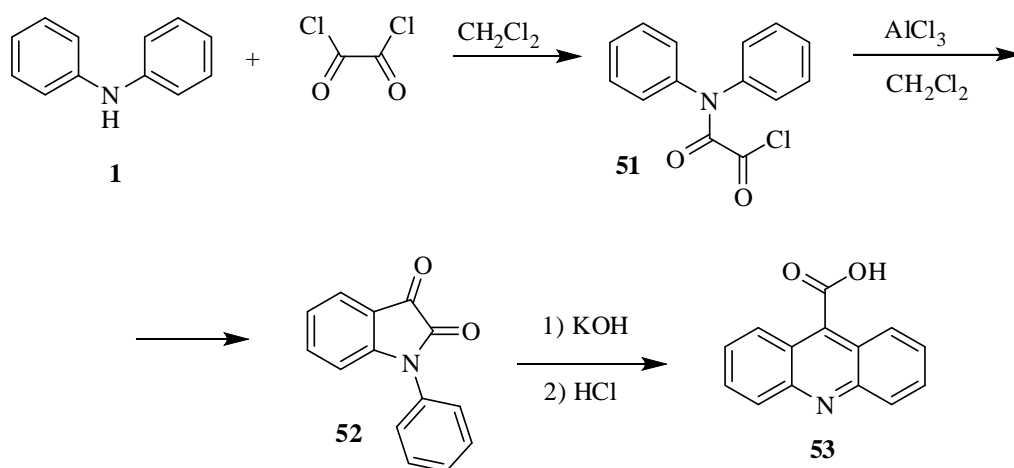


Схема 19

Так как четвертичные соли производных акридин-9-карбоновой кислоты проявляют хемолуминесцентные свойства, то они могут быть применены в качестве люминофоров [50, 51].

1.11 Реакционная способность акридинов

Для синтеза целевых соединений необходимо рассмотреть реакционную способность производных акридина. Это также поможет подбирать реагенты для проведения реакции и минимизировать побочные продукты.

Акридины вступают в типичные для ароматических соединений реакции электрофильного замещения. Особенностью этих реакций является то, что наиболее легко подвержены замещению положения 2 и 8 [52, 53]. Однако данный тип реакций на практике применяется редко.

9-метилакридин **54** легко может быть окислен пиридином хлорхроматом (PCC) до альдегида **55**, который может быть использован в реакциях конденсации или восстановлен до спирта (схема 20). Также 9-метилакридин может быть

пробромирован N-бромсукцинимидом (NBS), а полученный бромид **56** является ценным алкилирующим агентом [54, 55].

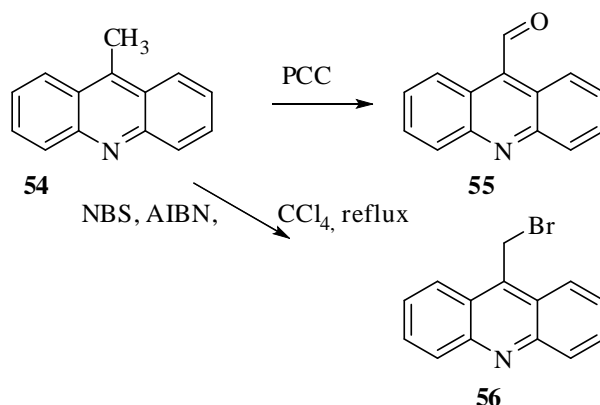


Схема 20

Производные акридина могут быть легко синтезированы из производных акридона. Так кето группа акридона **57** легко восстанавливается амальгамой алюминия до акридана, а затем акридан окисляется FeCl_3 до акридина **58** (схема 21). При этом карбоксильная группа не затрагивается [56].

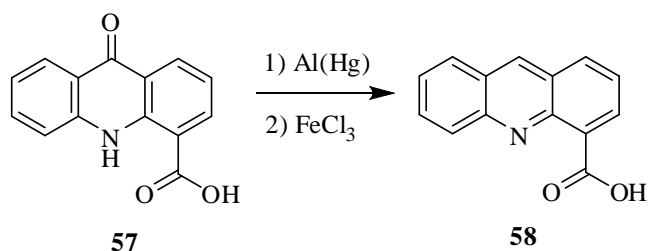


Схема 21

При использовании комплекса $\text{BH}_3\text{-THF}$ карбонильная группа акридона **59** также восстанавливается до акридана, и при окислении получают акридин **60** (схема 22), при этом удастся сохранить сложноэфирную группу [57].

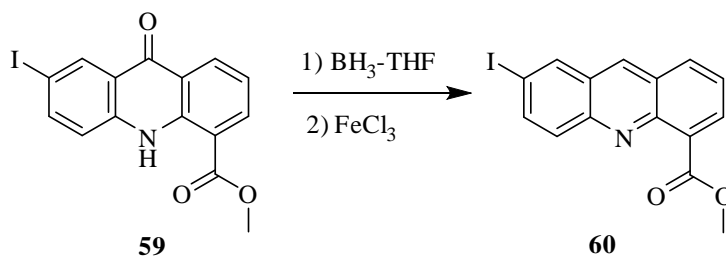


Схема 22

N-замещенные акридоны **62**, которые получают алкилированием акридона **61** в среде NaN/DMF алкилгалогенидами легко вступают в реакцию с металлоорганическими реагентами (схема 23). При этом реакцию можно

остановить на стадии образования третичного спирта **63** или отщепить воду и получить соответствующий акридин **64** [58].

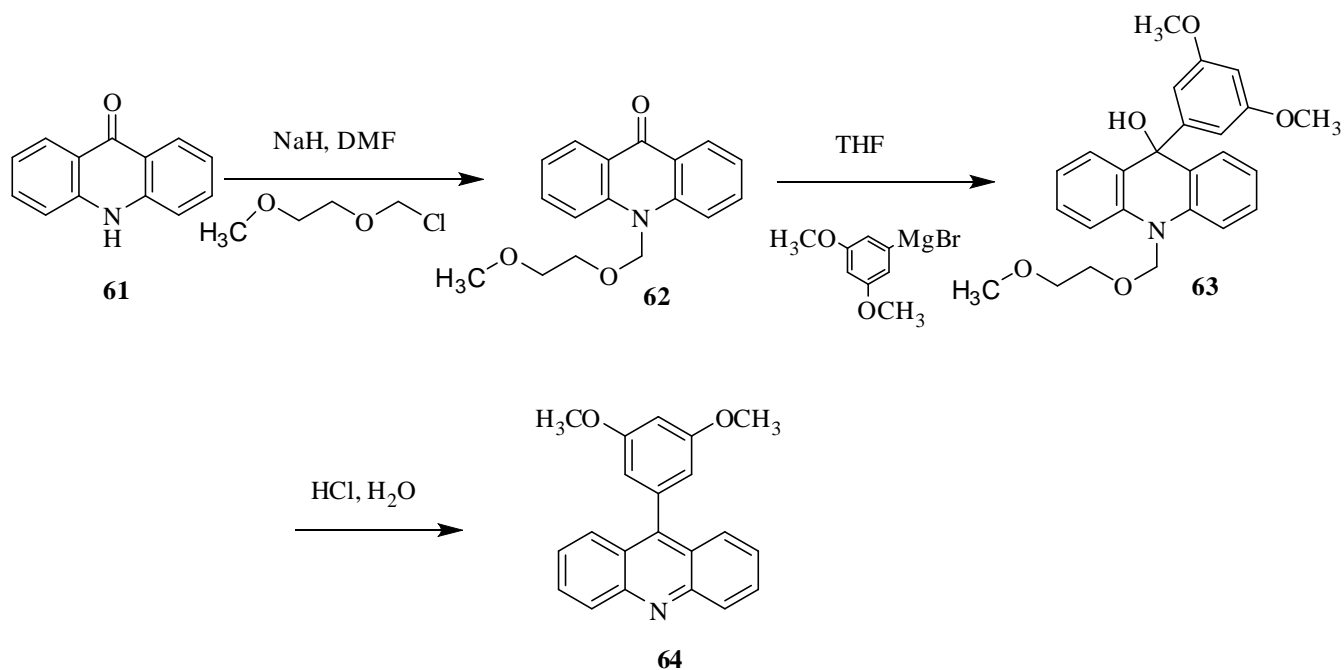


Схема 23

С литий органическими соединениями реакцию проводят при $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ [59].

1.1.2 Синтез 9-замещенных акридинов

Наиболее используемым методом получения 9-амино замещенных акридинов является реакция алкилирования 9-хлоракридином различных аминов. Такое распространение этот метод получил из-за высокой реакционной способности и легкости синтеза самих 9-хлоракридинов

Здесь можно отметить 2 варианта исполнения этой реакции. В первом 9-хлоракридин **65** переводят в фенолят нагреванием в феноле, затем добавляют амин и получают целевой продукт **66** (схема 24). Во втором 9-хлоракридин и избыток амина растворяют в DMF и нагревают. Оба способа имеют достаточно хорошие выходы, при применении фенола реакция проходит в более мягких условиях и больше подходит для алкилирования первичных аминов, что бы избежать двойного алкилирования [60 - 66].

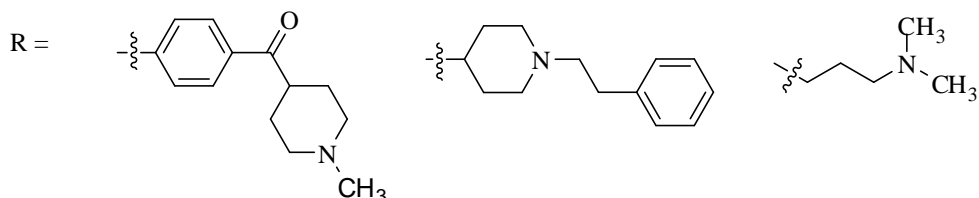
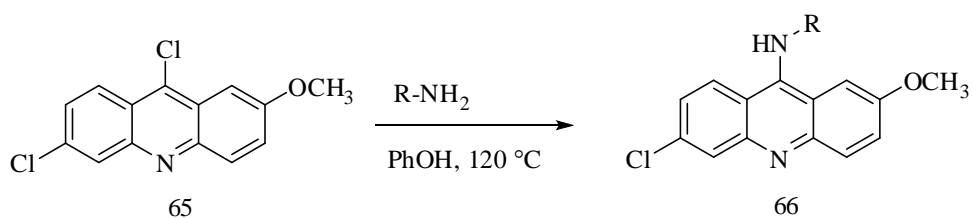


Схема 24

Обратной вариацией этого метода является взаимодействие 9-аминоакридина **67** с арилгалогенидами **68**, **69** (схема 25). Реакция протекает в достаточно жестких условиях при использовании карбоната цезия. В результате получают 9-анилиноакридины **70**, **71**. Такой синтетический подход открывает путь к большому количеству потенциально биологически активных веществ [67].

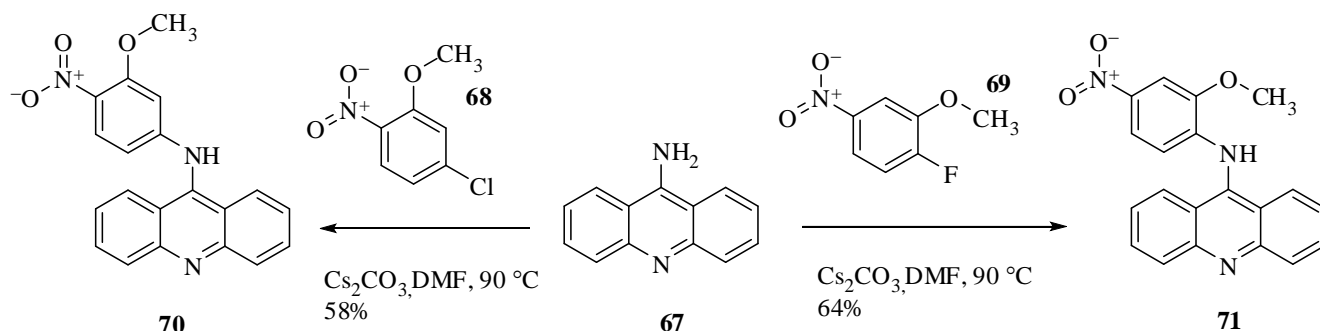


Схема 25

Следует отметить нестандартный способ получения 9-замещенных акридинов. Акридин **72** сплавляют с серой, затем алкилируют в результате получают реакционноспособный тиоэфир **73**, из которого может быть легко получено производное **74** (схема 26) [68].

23

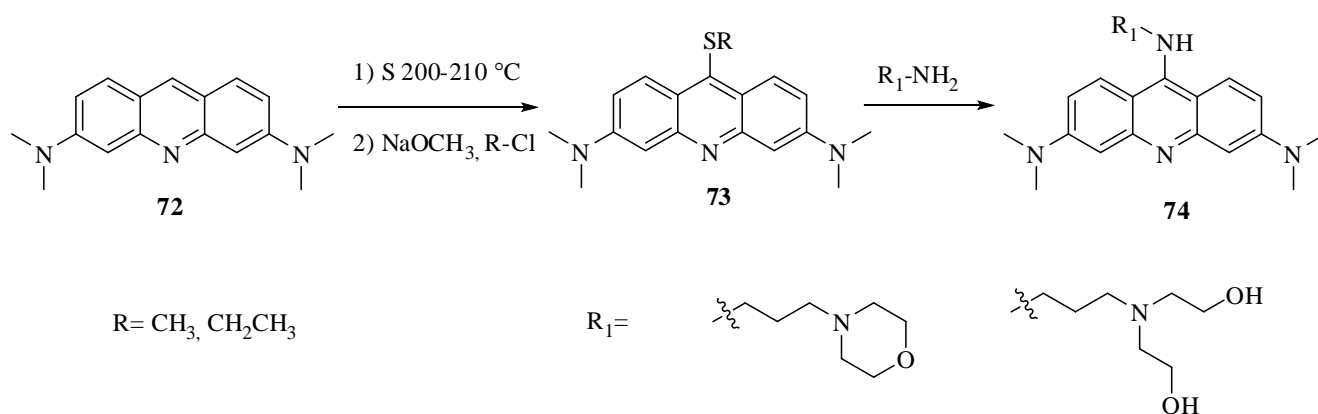


Схема 26

Используя в качестве стартового материала натриевые соли замещенных мочевины и акридин **75** в DMSO, ученым [69] были получены с хорошими выходами как 9-N-карбамидные производные акридина **77**, так и 9-аминоакридин **76** с выходом 78%. (схема 27).

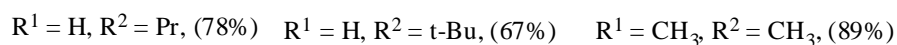
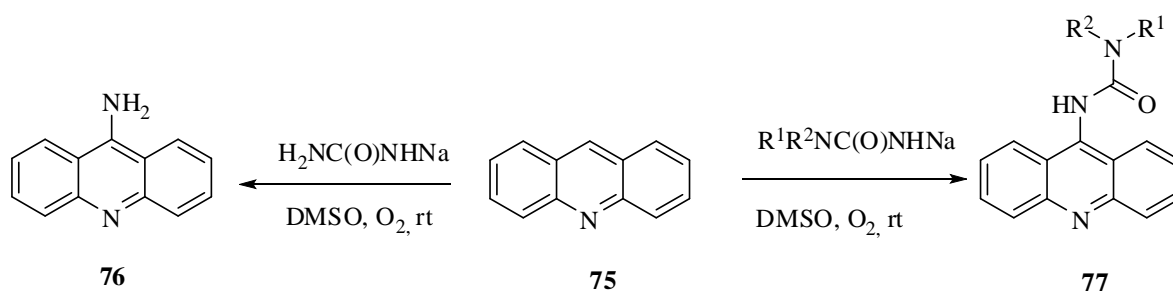


Схема 27

Синтез 9-фосфонатов акридина **79** проходит в одну стадию из акридина **78** и триалкилфосита (схема 28). Также возможно применение микроволнового излучения [70–72].

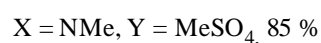
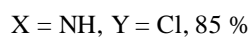
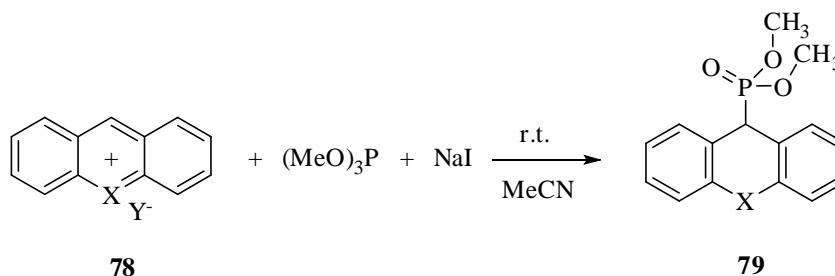


Схема 28

1.1.3 Реакционная способность акридонкарбоновых кислот

Наиболее часто в синтезах биологически активных соединений используются 2-, 4-карбоксиакридоны, так как исходные материалы для их синтеза это о-хлорбензойная, 2- и 4-аминобензойные кислоты – широко используемые химические реагенты.

Акридон-2-карбоновая кислота (2-карбоксиакридон, 2-КА) **80** инертна по отношению к таким сшивающим агентам как DCC (дициклогексилкарбодиимид), CDI (1,1'-карбонилдиимидазол), поэтому для получения её производных кислоту переводят в хлорангидрид, который с легкостью вступает в реакции ацилирования с образованием амидов **81** (схема 29) [73]. Производное **81** алкилируют по атому азота, с образованием соединения **82**.

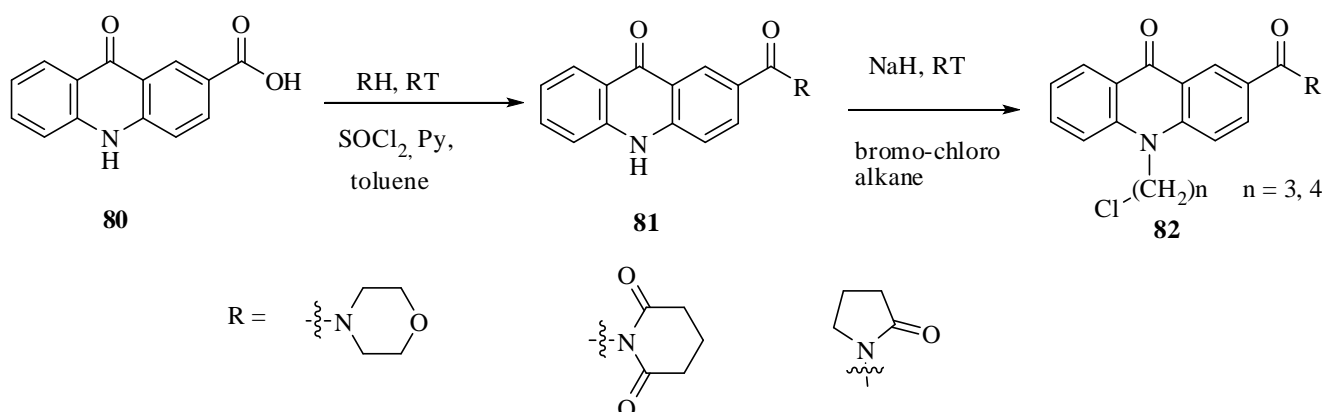


Схема 29

Акридон-3-карбоновая кислота **83** также малоактивна (схема 30). Для синтеза её амидов применяют такие агенты как BOP-Cl (бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфиник хлорид). При этом получают хорошие выходы даже в случае с третичными аминами. Так синтезируют соединение **84**, которое является мощным ингибитором IMPDH (инозин-5'-монофосфатдегидрогеназа) – мишень при химиотерапии рака и иммуносупрессии [74].

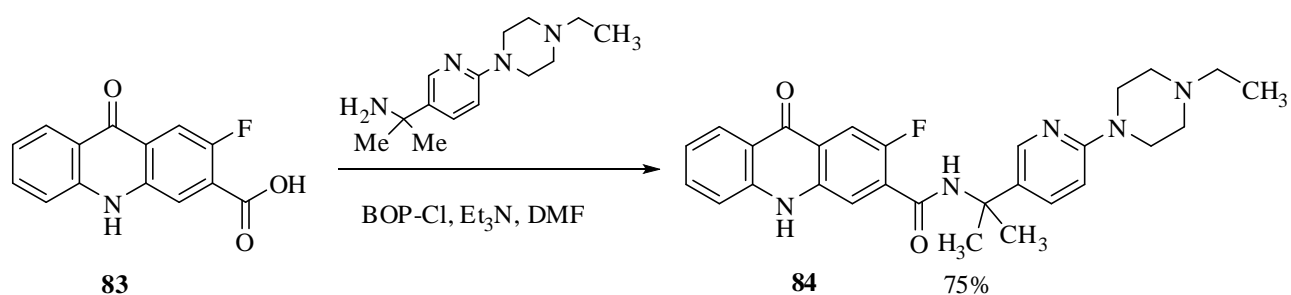


Схема 30

Для синтеза алифатических амидов **86** акридин-9(10*H*)-он-4-карбоновой кислоты (4-карбоксиякридон, 4-КА) **85** R=H, может быть использован метод активации карбоксильной группы с использованием DCC (схема 31). Однако в этом случае образуется побочная дициклогексилмочевина, что требует дополнительной очистки, также отмечают невысокие выходы даже в случае с первичными аминами [75–77].

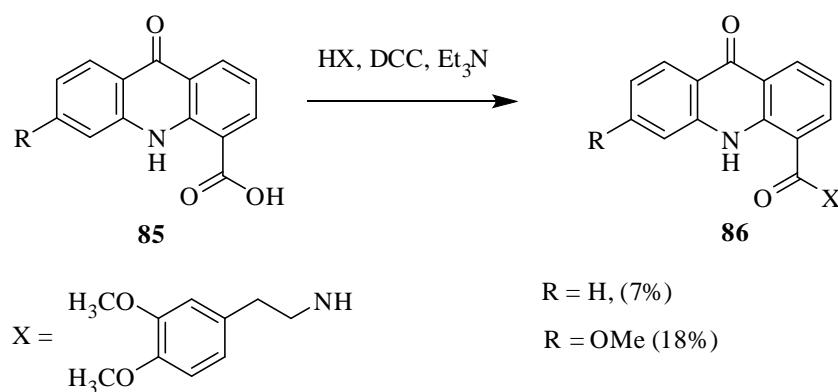


Схема 31

Ароматические амиды акридон-4-карбоновой кислоты могут быть получены взаимодействием хлорангидрида 4-карбоксиякридона с аминами в инертных растворителях в присутствии основания. Этот метод подходит для реакций с малоактивными аминами. Недостатками этого метода являются выходы в диапазоне 40-60 %, и использование тионилхлорида [78–80].

Соединение **88**, синтез которого показан на схеме 32, при концентрации 1 мкМ ингибирует репликацию вируса гепатита С, и практически не цитотоксично. Эти свойства делают соединение **88** перспективным в дизайне противовирусных средств [81, 82].

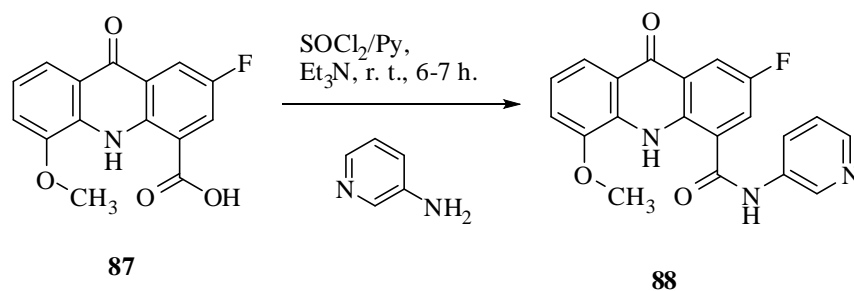


Схема 32

Для синтеза эфиров и амидов АУК применяются различные методы активации карбоксильной группы [208, 215-217], однако они сопровождаются

сложностью применения, либо образованием трудноотделимых побочных продуктов.

1.2 Фармакологическая активность производных акридина

1.2.1 Противоопухолевая активность

Производные акридинов ввиду плоского строения молекулы обладают интеркаляционными свойствами. Способность к интеркаляции в молекулу ДНК обуславливает наличие у данного класса соединений противоопухолевого действия.

Многочисленные исследования анилинакридинов показывают, что они обладают преимущественно противоопухолевой активностью [87].

Амсакрин (m-AMSA) **89** (схема 33) активен против клеточных линий L1210 и P388 лейкоза, В16 меланомы, карциномы легких Льюиса, карциномы молочной железы CD8F1 и рака толстой кишки [83–86].

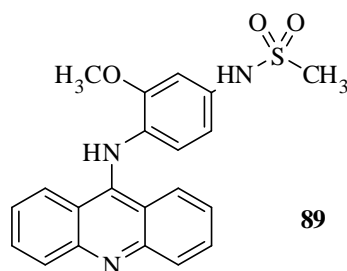


Схема 33

Производное 9-аминоакридина, содержащее группу CF₃ в положении 3-анилина **90** (схема 34), показывают высокую противоопухолевую активность против линии клеток рака легкого А-549 [88].

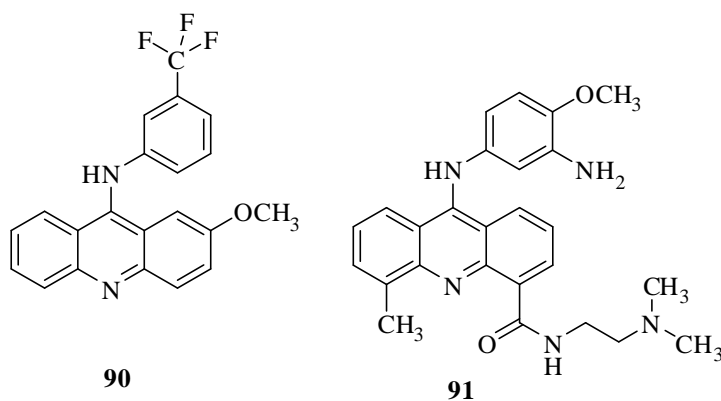


Схема 34

Соединение **91** (схема 34) оказывает мощное противоопухолевое действие. Внутривенные инъекции в дозе 20 мг/кг, в течение 26 дней мышам, несущим карциному молочной железы человека МХ-1, привели к подавлению 60% объема опухоли [89].

Большой интерес вызывают у фармакологов полициклические соединения ряда акридинов, выявление полезных свойств этого класса соединений дает толчок для синтеза новых веществ. Водорастворимый агент дигидроиндолизино[7,6,5-kl]-акридиний хлорид **92** (схема 35) обладает ингибирующей активностью превышающей м-AMSA в отношении клеток рака легкого и молочной железы. Более того это соединение значительный период сохраняет активность в клетках [90].

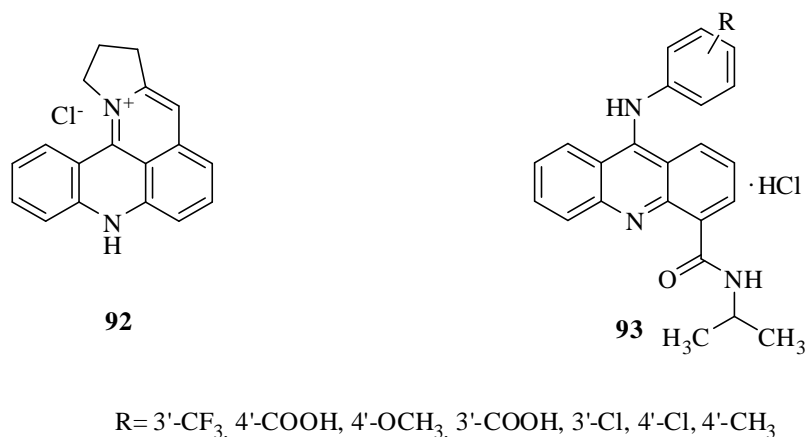


Схема 35

Высокая активность и селективность данного класса соединений положила начало целому направлению работ в области полициклических соединений акридина [91 – 93].

Проводилась оценка серии 9-N-арил-4-карбоксамидов на ингибирующую активность против клеток рака легких (A-549) и рака шейки матки (HeLa). Синтезирован ряд таких амидов. Три соединения структуры **93**, где R = 3'-CF₃, 4'-COOH, 3'-Cl (схема 35) были выбраны для их оценки противораковой активности. Данные соединения показывают хорошую активность *in vitro* в отношении выбранных клеточных линий [97].

Соединения **94**, **95** (схема 36) ряда пиримидо[5,6,1-*de*]акридина, обладают сильным цитотоксическим действием по отношению к клеткам лейкемии P388 [94].

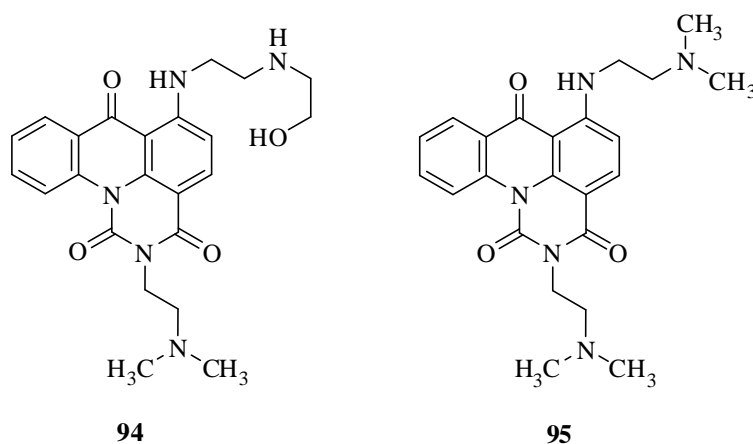


Схема 36

Высокая биологическая активность и низкая токсичность соединений этого класса была положена в основу дальнейших работ в этом направлении [95, 96].

Соединения акридина, содержащие изотопные метки, используются для выявления и лечения злокачественных опухолей. Большой интерес представляют соединения, содержащие радиоактивный ^{125}I [98].

Группой ученых [99–101] синтезированы соединения **96**, **97** (схема 37), исследования которых показали, что они обладают специфическим и длительным в естественных условиях сродством к меланоме мышей B16F0.

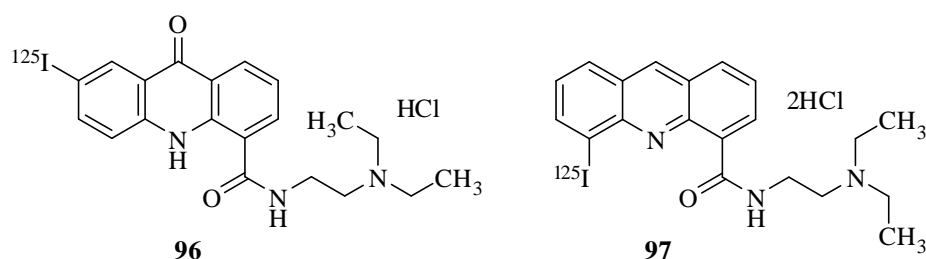


Схема 37

Сильное антипролиферативное действие против клеток лейкемии K562 и рака печени HepG-2 оказывает соединение **98** (схема 38). Дальнейшие эксперименты показали, это соединение может индуцировать апоптоз в клеточных линиях K562 [102].

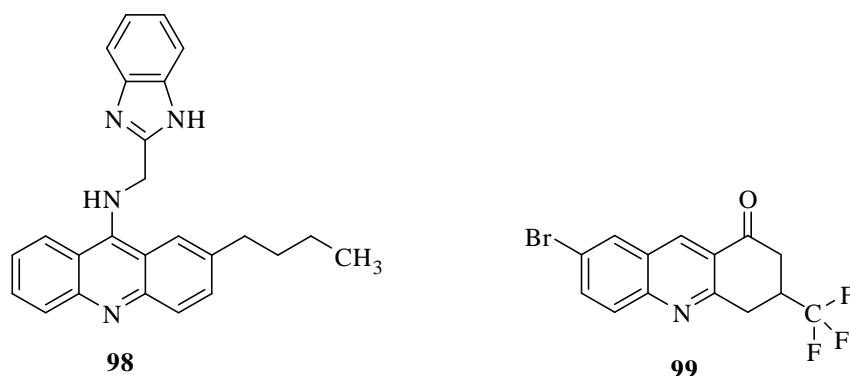


Схема 38

Соединение **99** (схема 38) вызывает ингибирование роста 50% большого количества линий раковых клеток, в концентрации от 0,13 до 26 мкм, и может быть использовано в качестве кандидата для синтеза противоопухолевых препаратов [103].

Один из способов синтеза ароматических амидов акридонуксусной кислоты **102** заключается в алкилировании акридона **100** 2-хлорацетанилидами **101** (схема 39). Так была синтезирована и испытана серия соединений против рака молочной железы (MCF-7), шейки матки (HeLa) и аденокарциномы легкого (A-549). Среди синтезированных молекул, соединения серии **102** содержащие карбоксильную группу во 2 и 4 положении арильного фрагмента показали хорошую цитотоксическую активность против рассматриваемых клеточных линий рака [104].

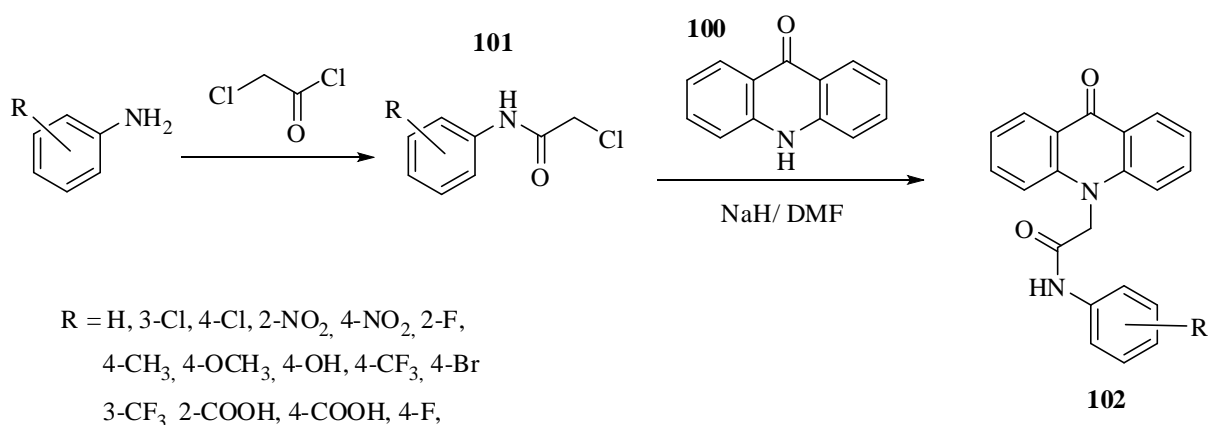


Схема 39

Ведутся исследования биологической активности малых молекул акридина. Например, в ряду N-бензил акридонов выявлено соединение **104** (схема 40) обладающее значительной антипролиферативной активностью *in vitro* в

отношении клеток рака CCRF-CEM, K562 и HL60. Следует отметить легкость синтеза данного соединения и высокий выход [105].

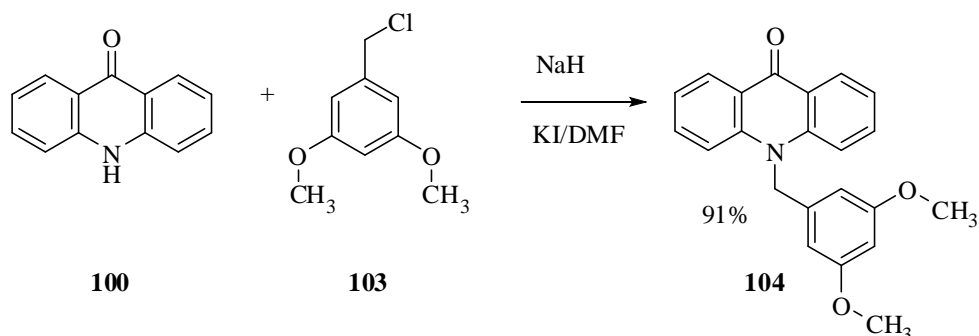


Схема 40

Среди aminoакридонов высокую цитотоксическую активность против лейкозных линий клеток HL-60, P388 показало соединение **12** (схема 41). Против линии клеток рака толстой кишки LoVo, производное имеет более высокое цитотоксическое действие, чем противоопухолевый препарат этопозид [106].

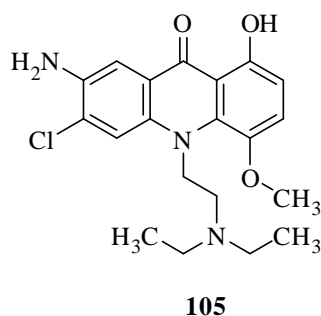
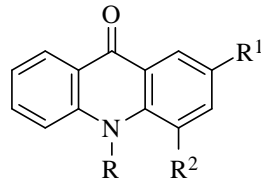


Схема 41

Интересным дизайном и биологическими свойствами обладает серия соединений **106** (схема 42), синтезированная учеными [107]. Она представляет собой молекулу акридоны связанную алифатическим мостиком с аминами. Данная группа соединений повышает эффективность действия винбластина (противоопухолевый препарат) в клетках рака KBChR-8-5. Следует отметить, что группа -OCH₃ в 4-ом положении акридоны увеличивает цитотоксическое действие на клетки. Так же полезной цитотоксичностью обладает серия аналогичных соединений содержащих атом фтора во 2-м положении акридоны [108, 109].

31



106

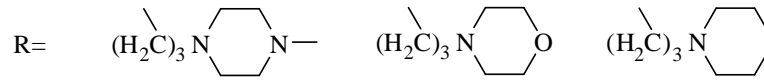
R¹ = H, F; R² = OCH₃, H

Схема 42

Соединения **107**, **108** (схема 43) показали хорошую противоопухолевую активность в отношении линий раковых клеток молочной железы (MCF-7), печени (Нер-2), толстой кишки (COLO-205, 502713, НСТ-15), легкого (А-549) и нейробластомы (IMR-32) при концентрации 10⁻⁵ М. [110, 111]

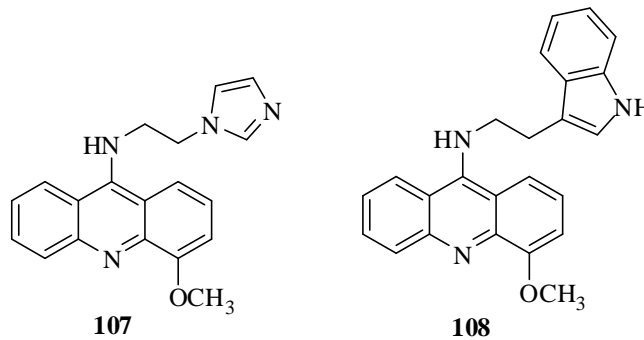


Схема 43

Ученые постоянно пытаются синтезировать более эффективные аналоги препаратов ряда акридина. Так АНМА **109** (схема 44) имеет лучшую противоопухолевую эффективность, чем м-амсакрин **89** и этопозид (противоопухолевый препарат) у мышей, несущих карциному молочных желез. Для карциномы легких Льюиса, АНМА эффект был столь же мощным, как у этопозиды, но более активен, чем m-AMSA [113–117]. 9-(2-пиколил)акридин **110** (схема 44) обладает высокой противоопухолевой активностью против клеточных линий K562 IC₅₀ = 2.517 μmol/L и НерG-2 IC₅₀ = 10.73 μmol/L, что позволяет рассматривать это соединение для дальнейших исследований.

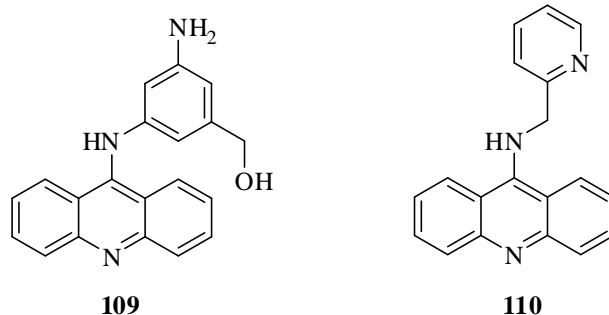


Схема 44

Высокий ингибирующий эффект против цисплатин-резистентной линии раковых клеток Р388 показывают комплексные соединения ряда акридина **111** (схема 45).

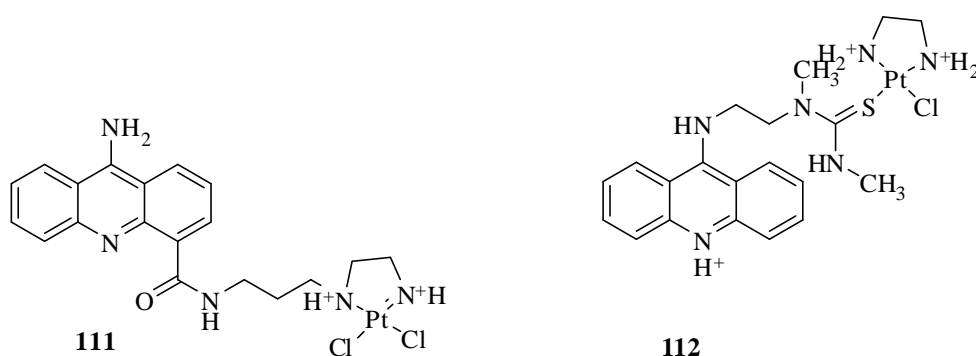


Схема 45

Сильным противораковым действием обладает соединение **112** (схема 45), на основе которого разрабатывают другие препараты этого класса [118–121].

Исследовано влияние производных акридина на различные виды опухолей [122–132].

Проведено огромное количество синтезов и исследований биологической активности производных акридина, что еще раз подчеркивает актуальность дальнейших работ в этой области.

Синтез и изучение противоопухолевых свойств акридинов являются одними из главных направлений в изучении биологического действия соединений акридина.

Несмотря на актуальность изучения противоопухолевых свойств 9-аминоакридинов, изучаются и другие свойства соединений этого ряда. Так, например, оксадиазолакридин **113** (схема 46) обладает противовоспалительной активностью при приеме перорально в дозе 25мг/кг. [133-135], а производное 9-

аминоакридина, содержащее 3-нитротриазольный фрагмент **114** (схема 46), обладают противотрипаносомной активностью [136–138].

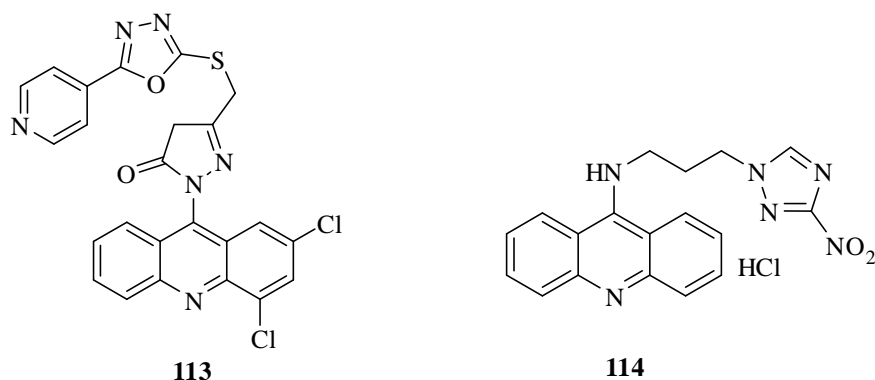


Схема 46

1.2.2 Противомаларийная активность

Активные исследования противомаларийных свойств акридинов начались после открытия препарата мепакрина **115** (схема 47) [139].

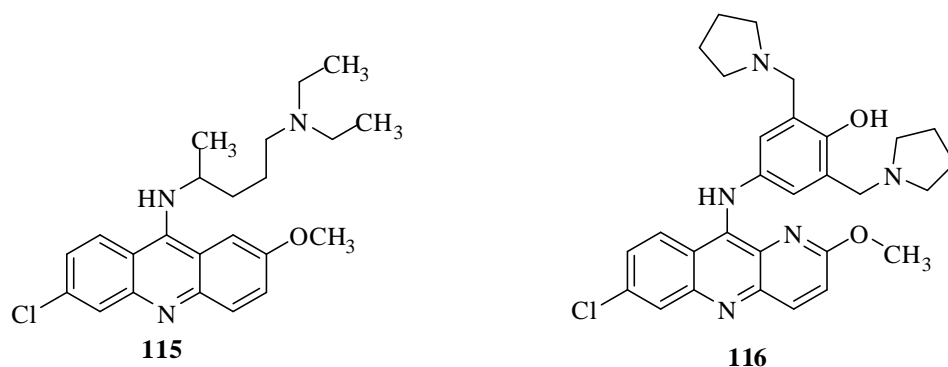


Схема 47

Затем было открыто противомаларийное действие пириноакридинов, которое превышает в несколько раз активность хлорохина. Токсичность соединения **116** (схема 47) при этом в 2 раза ниже хлорохина [140,141].

Среди 9-гидразинакридинов соединение **117** (схема 48) показало мощное противомаларийное действие [142].

Гибрид аминоакридина-артемизинина **119** (схема 48) оказывает высокоселективное действие по отношению к паразитическим клеткам, в семь раз более сильное, чем хлорохин к штамму Dd2. Этот гибрид также показал хорошую противораковую активность против клеток HeLa. Таким образом, этот гибрид может выступать в качестве потенциального лекарственного средства для

дальнейшего исследования в поиске новых эффективных препаратов против малярии и рака шейки матки [144,145].

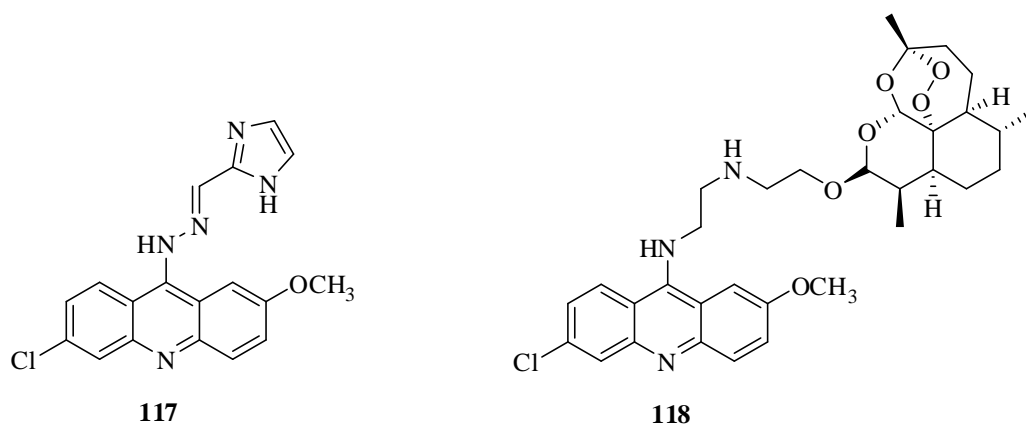


Схема 48

Важно отметить, что фтор содержащие производные акридон **119**, **120** (схема 49), обладают значительной противомаларийной активностью $IC_{50} = 0.3$ нМ и $IC_{50} = 1$ рМ [143].

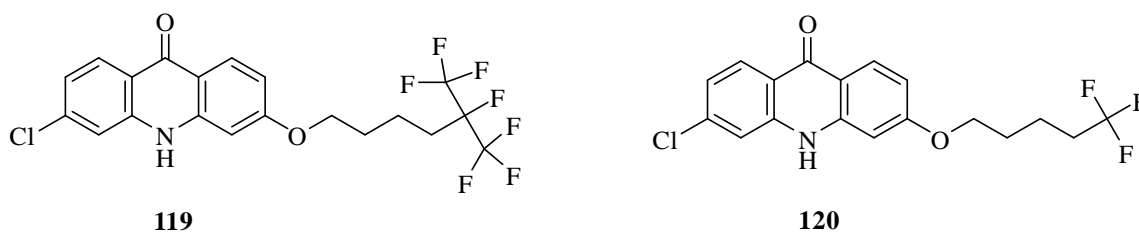


Схема 49

Создание противомаларийных препаратов и сегодня актуальная задача, поэтому ведется большое количество работ по синтезу производных акридина и поиску среди них веществ обладающих противомаларийной активностью [146 – 151].

1.2.3 Противотуберкулёзная активность

Среди производных акридина есть соединения с противотуберкулезной активностью. Соединения ряда **121** (схема 50) при 6,25 мкг/мл *in vitro* показали противотуберкулезную активность против *M.tuberculosis* H37Rv со 100% ингибированием [152, 153].

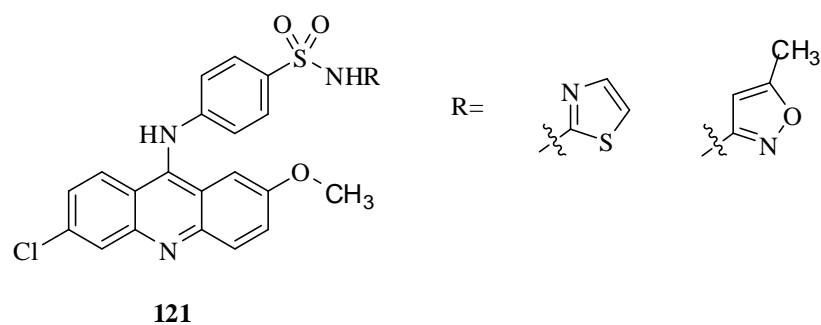


Схема 50

Серия азометинов 9-аминоакридина **122** (схема 51), была исследована на противотуберкулёзную активность. Наибольшее ингибирование 99% при концентрации 6.25 mg/ml. показало соединение, содержащее 4-Cl-Ph заместитель [154].

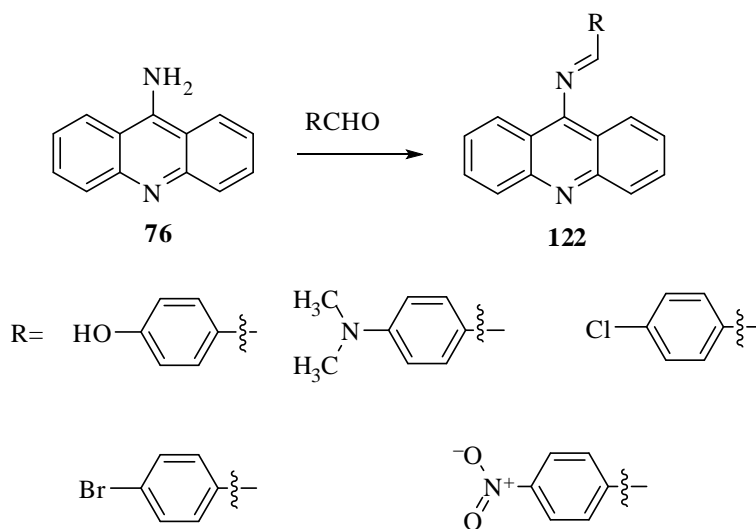


Схема 51

Следует отметить, что азометины акридина могут быть селективно восстановлены до вторичных аминов [155].

N-додecil-1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-амин **123** (схема 52) ингибирует рост бактерий туберкулеза в концентрации 0.78 $\mu\text{g/ml}$, что является хорошим результатом для дальнейших разработок в этом направлении [156].

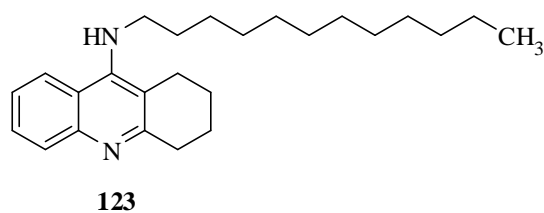


Схема 52

Стоит отметить также противотуберкулезную активность арилиденгидразидов АУК, синтезированных нашим коллегой [213].

1.2.4 Противовирусная активность

Соединение **126** (схема 53), которое получают сплавлением хлорантраниловой кислоты **124** с флороглюцином **125**, блокирует репликацию вируса простого герпеса, и используется в качестве основы для синтеза потенциально биологически активных соединений [157–159].

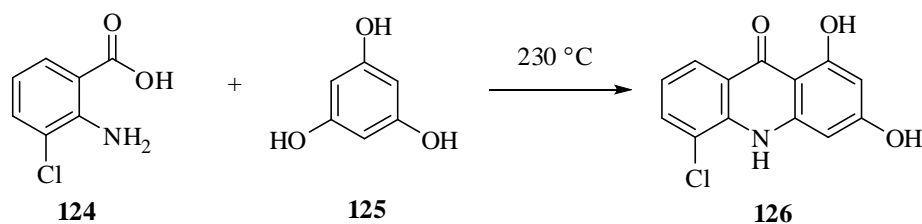


Схема 53

Различными видами биологической активности обладают амиды N-метилпиперазина акридин карбоновых кислот. Синтез таких соединений достаточно прост и не требует специфических реагентов. Так, соединения серии **127** (схема 54), ингибируют распространение герпетической инфекции, и пролиферацию клеток [160, 161].

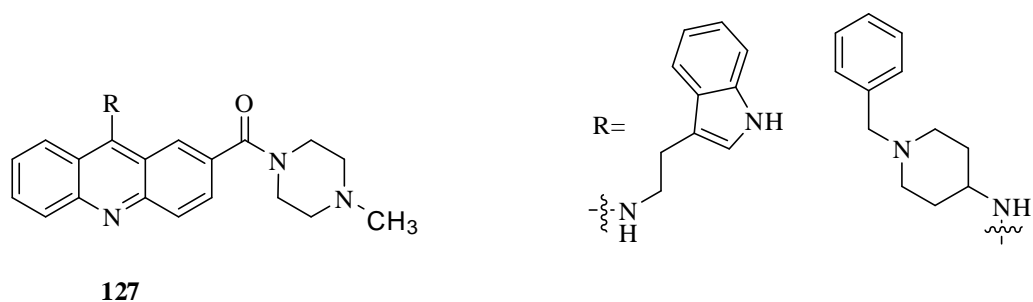


Схема 54

Производное **128** (схема 55) может не только защищать клетки от вируса бычьей диареи, но и сократить производство инфекционного вируса и внеклеточной вирусной РНК. Более того, это соединение ингибирует репликацию вируса гепатита С [163].

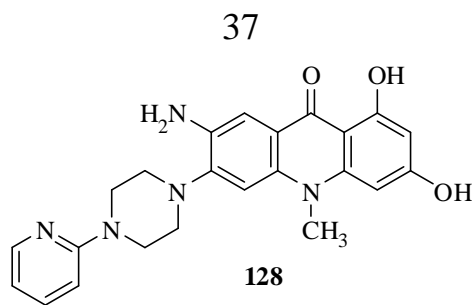


Схема 55

Широкое распространение получил противовирусный препарат **129** (схема 56) циклоферон – метилглюкозаминовая соль акридонуксусной кислоты [164, 165]. Этот препарат обладает не только противовирусным, но и иммуномодулирующим действием. Интересно отметить, по способности к индукции интерферонов, циклоферон даже превосходит аналогичный препарат амиксин **130** (схема 56) [166]. Стоит отметить схожую структуру этих препаратов: трициклическое, плоское, липофильное кольцо, соединенное с гидрофильными группами.

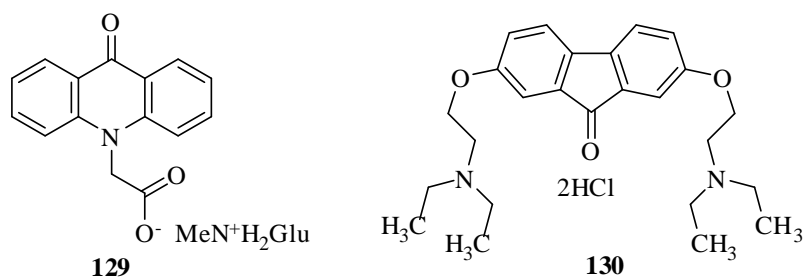


Схема 56

1.2.5 Антибактериальная активность

Производные акридон уксусной кислоты рассматриваются не только как противовирусные средства, но и как антибактериальные препараты. Так синтезированные соединения **131**, **132** (схема 57) показывают хорошую антибактериальную активность в отношении патогенных *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis* [167].

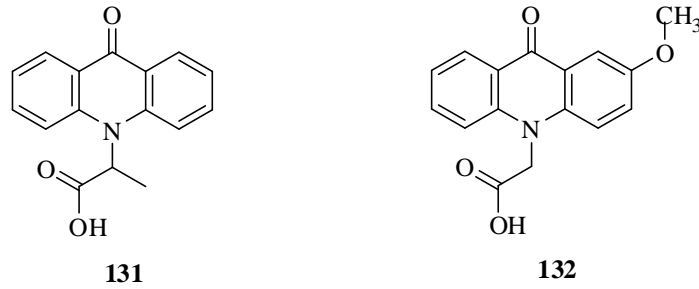


Схема 57

Изучая активность серии синтезированных N-алкил-9-аминоакридинов **133**, **134** (схема 58) в отношении двух штаммов устойчивых к метициллину (ATCC 43300, IDRL 6169) и одного штамма метициллин-чувствительного (MSSA, IRDL 8545) *Staphylococcus aureus*, учёные нашли, что максимальное ингибирующее действие наблюдается при $n = 9-13$. При этом интеркаляционные свойства уменьшаются. Это указывает на то, что возможно эти соединения действуют не через интеркаляцию ДНК, а функционируют как амфифильные мембраноактивные разрушители, по аналогии с четвертичными аммониевыми соединениями и катионными антимикробными пептидами [168].

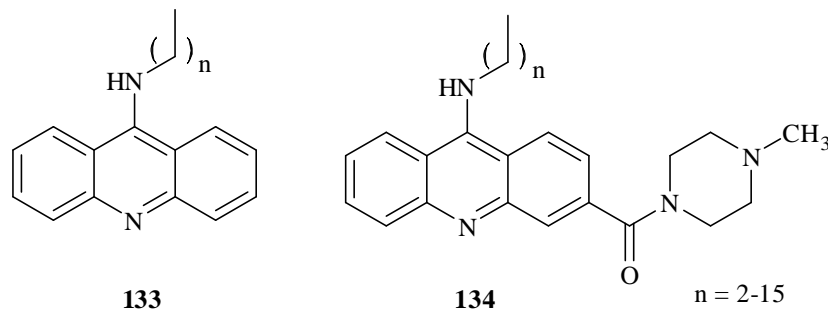


Схема 58

Серия имидазоакридинов **135** (схема 59) высокоактивна к патогенным микроорганизмам *Escherichia coli* (BA-7601C), *Staphylococcus aureus* (PTCC-1074), *Pseudomonas aeruginosa* (PTCC 1431), и *Bacillus subtilis* (PTCC 1365), и превосходит по активности стрептомицин [169].

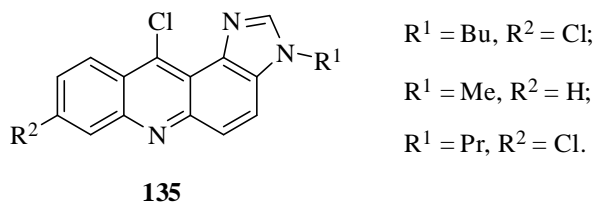
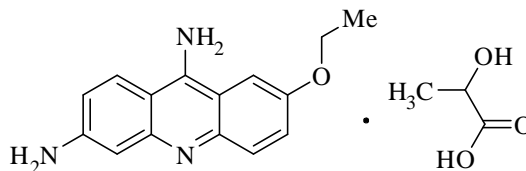


Схема 59

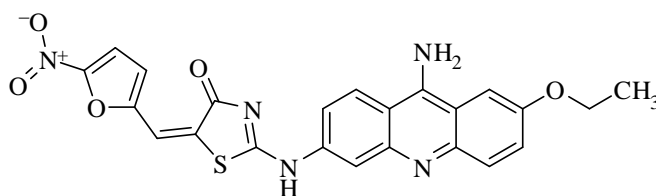
Классическим примером антисептического препарата является 2-этокси-6,9-диаминоакридина лактат – риванол **136** (схема 60). Он применяется в дерматологии, урологии, гинекологии, хирургии, как наружное антисептическое средство [170, 171].



136

Схема 60

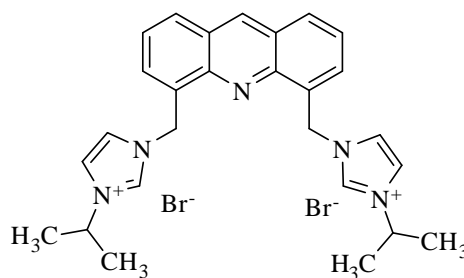
Предпринимаются попытки создать на основе этакридина более эффективные препараты. Так можно отметить соединение **137** содержащее нитрофурановый фрагмент (схема 61). Это соединение обладает более сильным противогрибковым и противомикробным действием *in vitro*, чем этакридин [172].



137

Схема 61

Четвертичные соли производных акридина **138** (схема 62) обладают выраженной антибактериальной и противогрибковой активностью [173].



138

Схема 62

1.2.6 Ацетилхолинэстеразы ингибирующее действие

Большое значение в медицинской практике получил 9-амино-1,2,3,4-тетрагидроакридин - такрин **142** (схема 63). Такрин применяется для лечения болезни Альцгеймера. Он легко синтезируется из нитрила антраниловой кислоты **139** и циклогексанона **140** в присутствии хлорида цинка (схема 63).

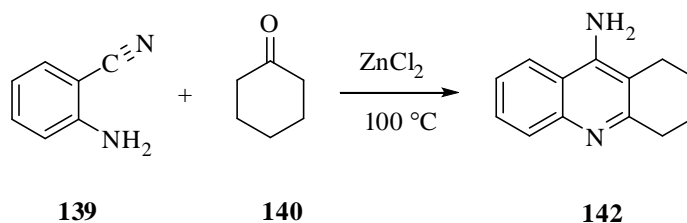


Схема 63

Учитывая актуальность лечения болезни Альцгеймера, ученые постоянно пытаются синтезировать на основе такрина более эффективные препараты [175–181].

Интересными свойствами обладает гибрид такрина-мелатонина **143** (схема 64), который имеет IC₅₀ (h-AChE) = 0.008 nM. Более того он показывает в 40000 раз более селективное действие, чем такрин, а антиоксидантные свойства в 2.5 раза выше, чем у тролокса. Это делает его потенциальным кандидатом в лекарственные препараты [182]. Среди производных 9-карбоксиякридина можно выделить соединение **144** (схема 64), которое является обратимым конкурентным ингибитором ацетилхолинэстеразы [174].

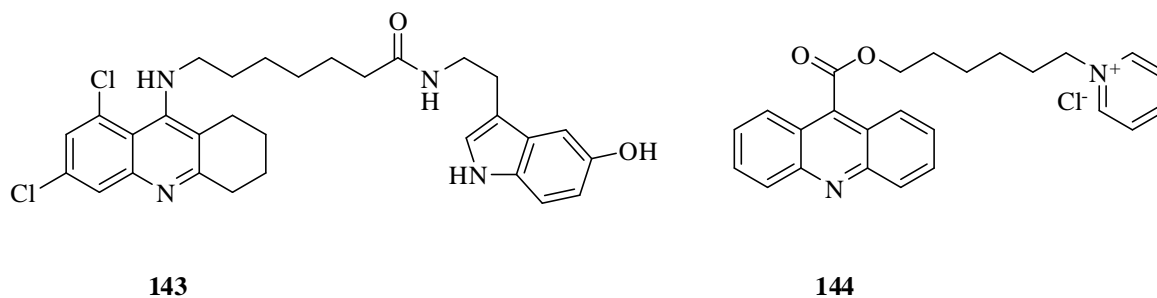


Схема 64

Несмотря на широкий спектр биологической активности и большое количество работ в вышеперечисленных направлениях, ведутся исследования производных акридина на самые различные виды биологической активности [183–190].

1.2.7 Другие области применения

Производные акридона обладают сильной флуоресценцией и могут найти применение в качестве индикаторов [191–195] и высокоселективных хемосенсоров [196–198].

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

– несмотря на то, что разработано большое количество методов синтеза акридинового (акридонового) цикла, включая как простые методы, так и с использованием специфических катализаторов, по-прежнему оптимальным способом получения акридонов является внутримолекулярная циклизация дифениламин-2-карбоновых кислот в среде ПФК. Этот метод прост в исполнении, подходит как для промышленного производства, так и для препаративных синтезов. При этом ПФК - доступный и безопасный реагент. Для получения дифениламин карбоновых кислот лучше всего подходит реакция Ульмана. Растворителям для проведения этой реакции может быть вода, а в качестве катализатора используются доступные соединения меди [25-30];

– соединения ряда акридинов обладают широким спектром биологической активности и поэтому используются учеными в качестве универсальной фармакофорной группы в дизайне лекарственных препаратов. Наиболее широко изучаются противоопухолевые и противомаларийные свойства производных акридина. Однако учитывая интеркалирующие и другие свойства, соединения акридина и акридона, могут быть использованы в качестве фармакофорного фрагмента для синтеза антибактериальных средств.

– среди производных акридона следует выделить соли акридонуксусной кислоты, которые обладают низкой токсичностью, противовирусным, иммуномодулирующим действием и широко применяются в медицине в комплексной терапии вирусных и бактериальных заболеваний. Поэтому синтез и изучение антибактериальной активности в ряду акридонкарбоновых кислот является актуальной задачей. Для синтеза производных акридонуксусной кислоты применяются методы, которые не позволяют эффективно получать целевые

продукты, поэтому необходимо разработать более совершенные методики синтеза новых целевых соединений.

Анализ литературных данных, приведенных в литературном обзоре, позволяет утверждать, что поиск новых биологически активных производных акридина является актуальной задачей. Кроме того, анализ литературных данных показал, что имеющиеся в литературе известные синтетические методы нуждаются в дальнейшем развитии с целью получения недоступных ранее биологически активных веществ ряда акридина.

ГЛАВА 2. СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ АКРИДИНА

2.1 Выбор фармакофорных групп, моделирование структуры целевых соединений

В природе встречается огромное количество патогенных микроорганизмов, вирусов, грибов. Человек постоянно пытается нейтрализовать их негативное действие. С развитием химии человечество получило такие замечательные препараты как пенициллин, изониазид и т.д., что позволило сдерживать тяжелые заболевания.

Однако микроорганизмы приобретают устойчивость к антибиотикам, многие из которых теряют свои ценные свойства. Так, когда то получившие широкое распространение сульфамидные препараты сейчас практически не используются в чистом виде против современных штаммов патогенных бактерий, хотя и применяются в комплексной терапии. Поэтому ученые пытаются решить проблему резистентности микроорганизмов, модифицируя известные препараты или создавая новые.

В настоящее время в медицине применяются препараты самых различных классов органических соединений. Без преувеличения можно сказать, что основу антибиотиков, антибактериальных и многих других препаратов составляют гетероциклические соединения.

Например, производные нитрофурана, в частности препараты фурацилин **1** и нитрофурантоин **2** [170] (схема 1) применяются в качестве антисептических и антибактериальных средств. Следует отметить, что к производным нитрофурана редко приобретается резистентность микроорганизмов.

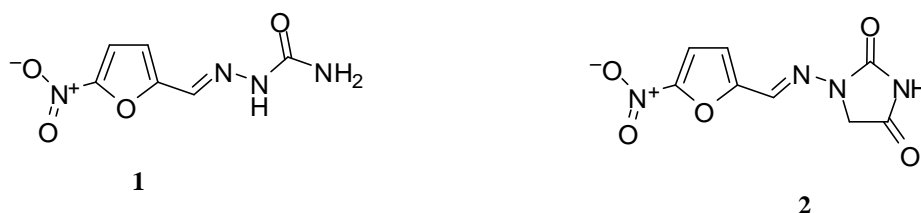
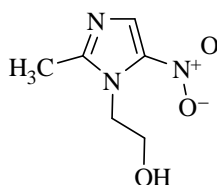


Схема 1

Следует отметить, что исследование производных 5-нитрофурана получило новый импульс с открытием противотуберкулезной активности соединений содержащих 5-нитрофурановый фрагмент [199, 200]. Основное фармакологическое действие этих препаратов обеспечивает 5-нитрофурановый цикл, таким образом можно сказать, что это гетероциклическая фармакофорная группа. Включение таких циклических фармакофорных групп должно способствовать увеличению биологической активности целевых соединений. По этим причинам получение низкомолекулярных соединений, содержащих как фрагмент акридина, так и фрагмент 5-нитрофурана представляет практический интерес и является важной задачей.

Перспективной фармакологической группой является также нитроимидазольный цикл. Широкое распространение получил препарат метронидазол **3** (схема 2), который обладает противопротозойным и противомикробным действием [170]. Он может быть использован в качестве синтетического блока со спиртовой группой, и из него возможно получение различных синтетических блоков [201].



3

Схема 2

Таким образом, в качестве основы синтезируемых соединений нами предложено использовать акридоновый или акридиновый цикл, связанный с иной гетероциклической фармакофорной группой. Мы предполагаем, что варьируя фармакофорной группой, возможно, целенаправленно изменять биологическую активность. В итоге, общую модель для структуры целевых соединений можно представить в виде (схемы 3).

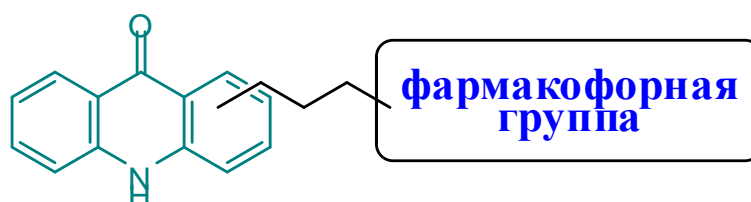


Схема 3

К числу циклических фармакофорных групп, обладающих антибактериальной активностью, можно отнести огромное число соединений, однако необходимо учитывать способ их введения в используемый субстрат и возможность применения этого способа, в том числе в промышленных масштабах. Применение безопасных и дешевых реагентов упрощает и удешевляет производство, поэтому предпочтительно будут использоваться доступные реагенты. Для наших целей можно выделить следующие классы соединений, которые могут быть использованы в синтезе: это производные оксадиазолов, пиперазинов, пиперазинов, пиридинов, тиофенов, фуранов.

Таким образом, нам предстоит разработать пути синтеза целевых соединений и изучить влияние различных циклических фармакофорных групп на биологическую активность синтезированных соединений.

2.1.1 Прогноз биологической активности в PASS online.

Для оценки потенциальной биологической активности синтезированных соединений было использовано программное обеспечение PASS (Prediction of Activity Spectra for Substance), прогнозирующее по структурной формуле соединения вероятность наличия или отсутствия того или иного вида биологической активности. Работа программы PASS основана на анализе зависимости "структура-активность" для веществ из обучающей выборки, состоящей из более 300000 проанализированных биологически активных соединений [222, 223]. Результаты, выдаваемые PASS представляют список активностей с вероятностями (P_a), что соединение будет активно и (P_i), что соединение не будет активно, которые имеют значения от 0 до 1.

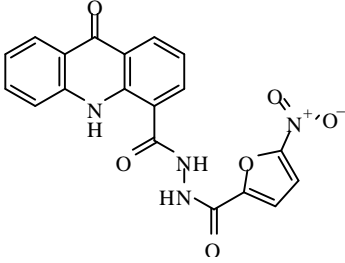
Используя программу PASS на стадии планирования синтеза можно выявлять наиболее перспективные соединения для синтеза, что позволит

существенно сэкономить время и ресурсы. Программа PASS доступна в online версии, процесс обработки данных проходит достаточно быстро. Однако нужно учитывать, что оценка биологической активности в PASS основывается на анализе структурных элементов соединения, что может привести к некорректным результатам, например при анализе сложных оригинальных структур.

В качестве примера приведен анализ биологической активности соединения **38** (таблица 1). Полученные в результате расчетов данные, позволяют предположить наличие противоопухолевой активности с вероятностью в 0.797.

Таблица 1. Вероятность наличия биологической активности соединения **38**

P_a	P_i	Тип активности
0,797	0,012	Antineoplastic
0,646	0,008	Antimycobacterial
0,628	0,004	PfA-M1 aminopeptidase inhibitor
0,592	0,006	Antituberculosic
0,463	0,004	HCV NS3-helicase inhibitor
0,457	0,008	Antineoplastic (pancreatic cancer)
0,443	0,010	Mcl-1 antagonist
0,432	0,005	Antischistosomal
0,422	0,008	Ethanolamine oxidase inhibitor
0,402	0,010	Amyloid beta precursor protein antagonist
0,403	0,029	Antibacterial



38

Среди выявленных типов активности для синтезированных соединений наиболее вероятные: противоопухолевая, антибактериальная, антимикобактериальная и др. (приложения 1-7).

2.2 Синтез производных акридон с фторсодержащими 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазолами.

Введение атома фтора в молекулу соединения может кардинально изменить как физико-химические, так соответственно и биологические свойства соединения. Ярким примером являются фторхинолоны – класс антибактериальных препаратов. Например, представитель этого класса ципрофлоксацин **4**, основой которого является фторхинолоновый цикл,

соединенный с пиперазином имеет более широкий спектр биологического действия, чем его предшественник налидиксовая кислота **5** [170] (схема 4).

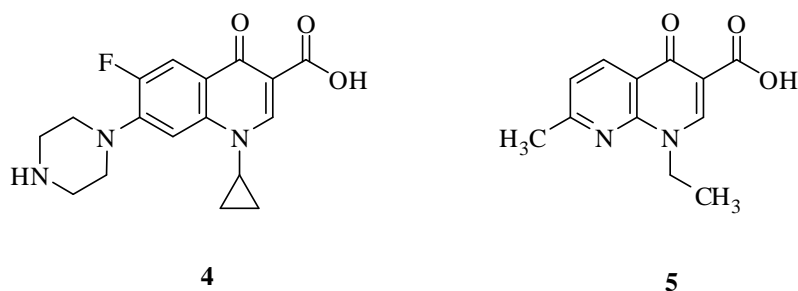


Схема 4

Более того, структурное сходство хинолонов и акридонов очевидно. Поэтому представляет интерес к синтезу новых производных акридона содержащих атомы фтора. Возможно получение соединений, содержащих атом фтора, как в акридоновом цикле, так и в структуре какой либо циклической фармакофорной группы.

Непосредственное введение атомов фтора достаточно редко используется в химии и требует специфических реагентов (SbF_5). Более предпочтительно получать фторсодержащие соединения, используя в качестве основы простые фторсодержащие молекулы. Так, например, акридоны, содержащие атом фтора получают из фторированных анилинов.

Группой, содержащей атомы фтора, может быть оксадиазольный фрагмент. Среди оксадиазолов наибольшее распространение получили 1,3,4- и 1,2,4-оксадиазолы, обладающие большим спектром биологической активности [205, 206]. Поэтому синтез соединений акридона с оксадиазольным фрагментом, содержащим атом фтора, может представлять практический интерес, и является актуальной задачей. Существуют различные варианты построения оксадиазольного кольца, при которых могут быть использованы доступные фторсодержащие исходные реагенты.

Одним из наиболее распространенных методов синтеза оксадиазолов является циклизация диацилгидразидов в POCl_3 . Диацилгидразиды получают ацилированием ацилгидразида ангидридом или хлорангидридом карбоновой кислоты. Ацилгидразиды в свою очередь легко синтезируют из эфиров

карбоновых кислот и гидразина. Используя соответственно фторсодержащий ангидрид или хлорангидрид карбоновой кислоты можно получить фторсодержащий оксадиазол.

Таким образом, исходными соединениями для синтеза целевых оксадиазолов мы использовали 2-(9-оксоакридин-10(9*H*))ил)ацетогидразиды **8** (гидразид АУК). Гидразид АУК [213] легко получают кипячением в этаноле этилового эфира АУК **7** (получают алкилированием акридонов **6** этилхлорацетатом) с избытком гидразин гидрата (схема 5).

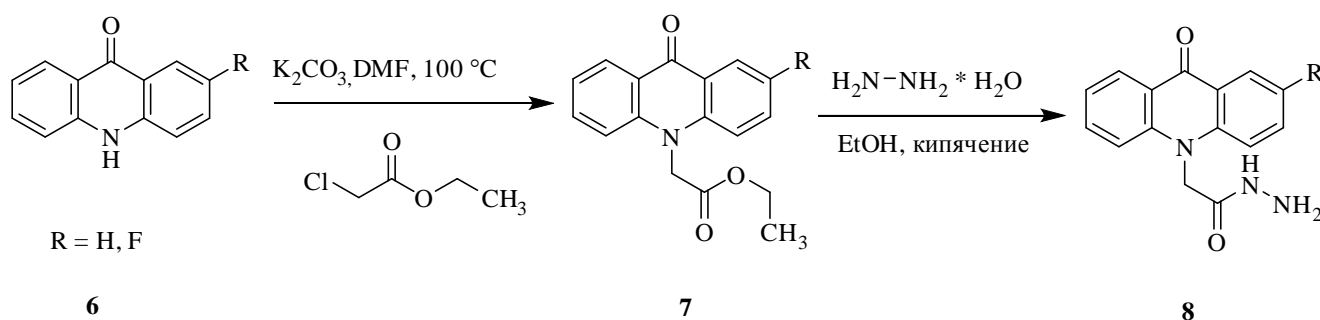


Схема 5

С целью введения в молекулу акридона фторсодержащего оксадиазольного фрагмента для ацилирования гидразидов **9** мы использовали трифторуксусный ангидрид, перфторпропионовый ангидрид и пентафторбензоилхлорид. В качестве растворителя был использован DMF, так как он хорошо растворяет продукты ацилирования, что способствует гомогенизации реакционной смеси и, соответственно, обеспечивает полноту протекания реакции (схема 6).

Реакция дегидратации фторсодержащих производных гидразинов с помощью P_2O_5 или SO_3 является одним из классических методов синтеза фторированных 1,3,4-оксадиазолов [218, 219]. Однако использование P_2O_5 в качестве циклизующего агента не только не технологично, но в нашем случае и практически не возможно, поскольку почти все производные акридонов характеризуются весьма высокими температурами плавления более 200°C . Применение SO_3 требует также специального оборудования. Поэтому для последующей циклизации бис-ацилгидразидов нами была исследована возможность использования POCl_3 , которая также широко используется в

качестве циклизующего агента. Однако использование POCl_3 в нашем случае привело к осмолению реакционной смеси, поэтому в качестве более мягкого циклизующего агента была выбрана ПФК, использование которой дает хорошие результаты. В итоге с выходами 60-80 %, были получены акридины **10a-c**, **11a-c**, содержащие 1,3,4-оксадиазольный фрагмент с фторированным заместителем (схема 6).

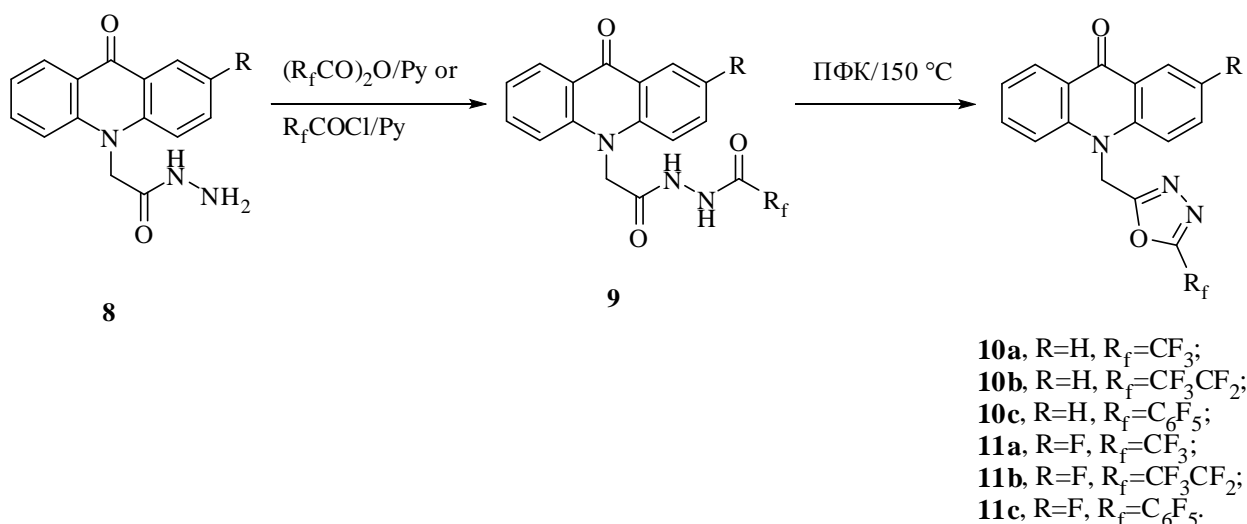


Схема 6

Химические сдвиги сигналов протонов метиленовой группы, соединяющей акридоновый цикл с оксадиазольным, проявляются в виде синглета при δ 6.17 м.д. для **10a**, 6.20 м.д. для **10b**, и 6.25 м.д. для **10c**. Для гидразидов **8** сигнал протонов ацетамидной группы проявляется при 5.15 м.д.

Введение перфторированных 1,2,4-оксадиазольных фрагментов в молекулу акридина было осуществлено при использовании нами в качестве исходных соединений амидоксимов акридонуксусных кислот. Для их получения акридоны алкилировали хлорацетонитрилом в системе NaN/DMF (схема 7). Выходы соответствующих нитрилов составили 36-45 %. Амидоксимы получали взаимодействием полученных нитрилов акридонуксусной кислоты с гидроксиламином в спирте. Далее амидоксимы вводили в реакцию с трифторуксусным ангидридом, перфторпропионовым ангидридом и пентафторбензоилхлоридом в толуоле с пиридином, кипятили и получали целевые акридоны **14a-c**, **15a-c**, содержащие 1,2,4-оксадиазольный фрагмент с перфторированным заместителем.

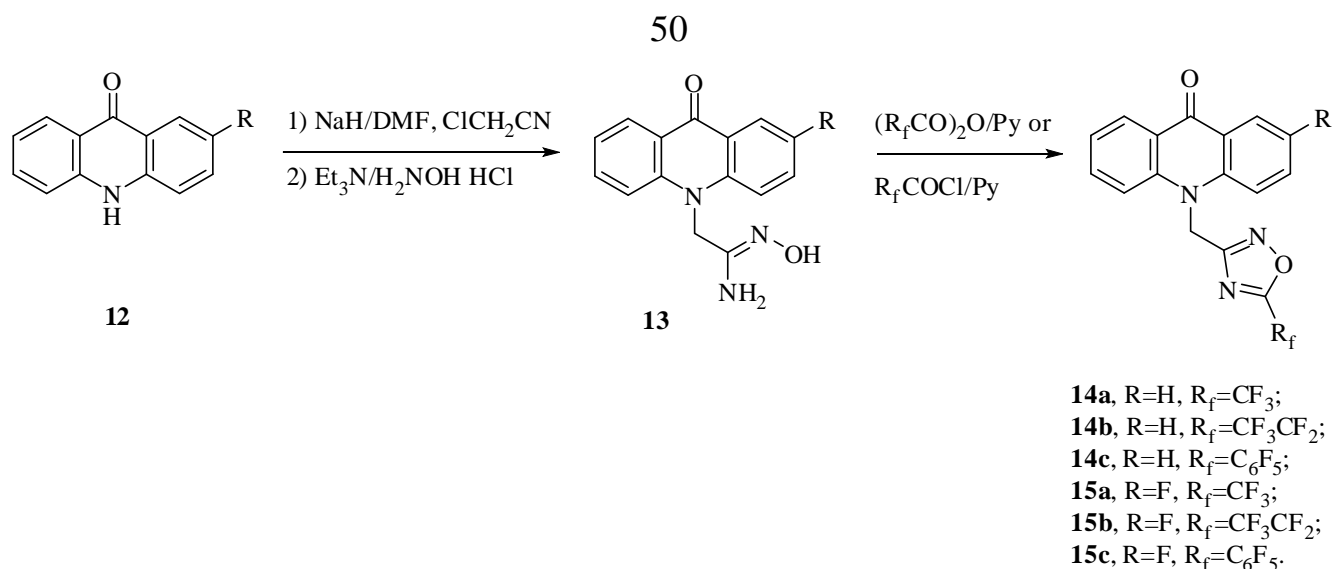


Схема 7

Химические сдвиги протонов метиленовой группы соединяющей акридоновый цикл с оксадиазольным, проявляются в виде синглета при δ 6.12 м.д. Для соединений, содержащих изомерные 1,3,4- и 1,2,4- оксадиазольные фрагменты, расположение сигналов протонов акридонового фрагмента в ЯМР спектрах практически идентично, что облегчает расшифровку спектров.

2.2.1 Реакционная способность 10-((5-(перфторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акридин-9(10H)-онов

Известно, что атом фтора в 4-м положении перфторфенильного заместителя, связанного с 1,3,4-оксадиазольным фрагментом, обладает высокой реакционной способностью и легко подвергается нуклеофильному замещению. Поэтому представляло интерес исследовать реакции соединений **10c**, **11c** с различными нуклеофилами. Так в частности при взаимодействии с аминами в среде DMF были получены соответствующие соединения **16a-e**, **17a-e** (схема 8), результаты приведены в таблице 2.

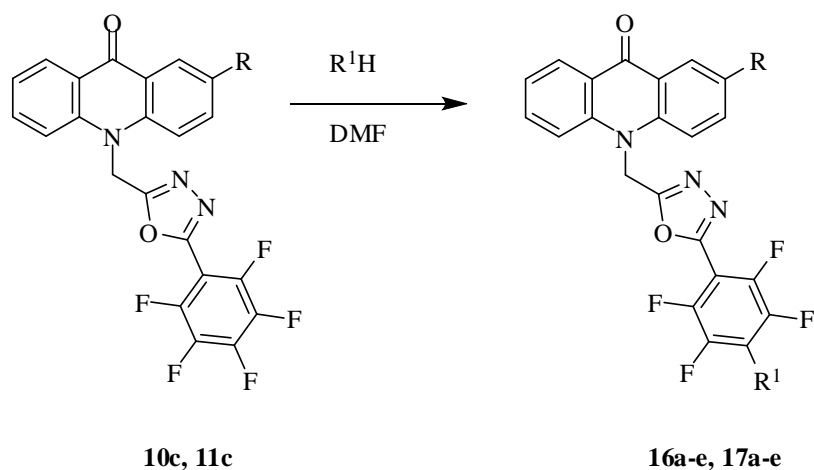
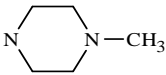
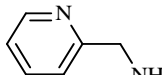
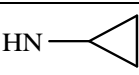

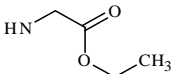


Схема 8

Таблица 2. Структура и выход соединений **16a-e**, **17a-e**.

Соединение	R	R ¹	Выход, отн (%)
16a	H		91
17a	F		89
16b	H		81
17b	F		78
16c	H		70
17c	F		75
16d	H		62
17d	F		70
16e	H		48
17e	F		56

Также для соединений **10c**, **11c** было исследовано взаимодействие с различными спиртами (схема 9). В отличие от реакции с аминами, в обычных условиях реакция со спиртами не протекала. Сместить равновесие реакции вправо удалось при помощи K_2CO_3 , однако и в этих условиях взаимодействие проходит значительно медленнее, а выход продуктов реакций несколько ниже, чем в реакции с аминами, результаты приведены в таблице 3.

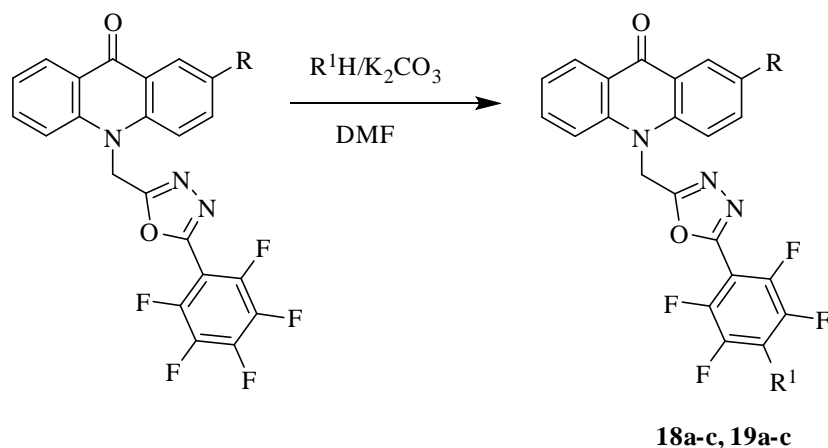


Схема 9

Таблица 3. Структура и выход соединений **18a-c, 19a-c**.

Соединение	R	R ¹	Выход, отн (%)
18a	H		45
19a	F		43
18b	H		44
19b	F		40
18c	H		49
19c	F		52

Таким образом, с удовлетворительными выходами получены целевые фторсодержащие производные акридона, включающие 1,3,4- и 1,2,4-оксадиазольный фрагмент.

2.3 Синтез замещенных амидов акридин- и акридонкарбоновых кислот

Одним из широко используемых билдинг блоков в фармацевтической химии является *N*-*tert*-бутоксикарбонил-пиперазин. Это коммерчески доступный реагент имеет вторичную аминогруппу способную легко алкилироваться и ацилироваться. Содержащаяся в блоке *tert*-бутоксикарбонильная группа может быть легко удалена при помощи трифторуксусной кислоты, что дает возможности для дальнейших модификаций соединения.

Нами установлено, что АУК и 4-КА легко вступают в реакцию с CDI в DMF с образованием имидазолида, который легко реагирует с алифатическими аминами и спиртами. Причем, в отличие от других методов активации карбоксильной группы (например, с использованием DCC), образующийся побочный продукт (имидазол) легко отмывается водой, в итоге получают чистые продукты без дополнительных стадий очистки. Поэтому при помощи CDI получали амиды Вос-пиперазина и 4-КА, АУК, для амида 9-КА использовали её хлорангидрид. Далее трет-бутоксикарбонильную группу снимали трифторуксусной кислотой и получали соответствующие пиперазины амиды акридинкарбоновых кислот, которые использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. Была изучена возможность алкилирования синтезированных пиперазины амидов кислот 2-бромметил-5-нитрофураном. В качестве растворителя использовали DMF, а в качестве основания карбонат калия. В итоге с выходами 77-90 % получили целевые соединения **21-23** (схема 10).

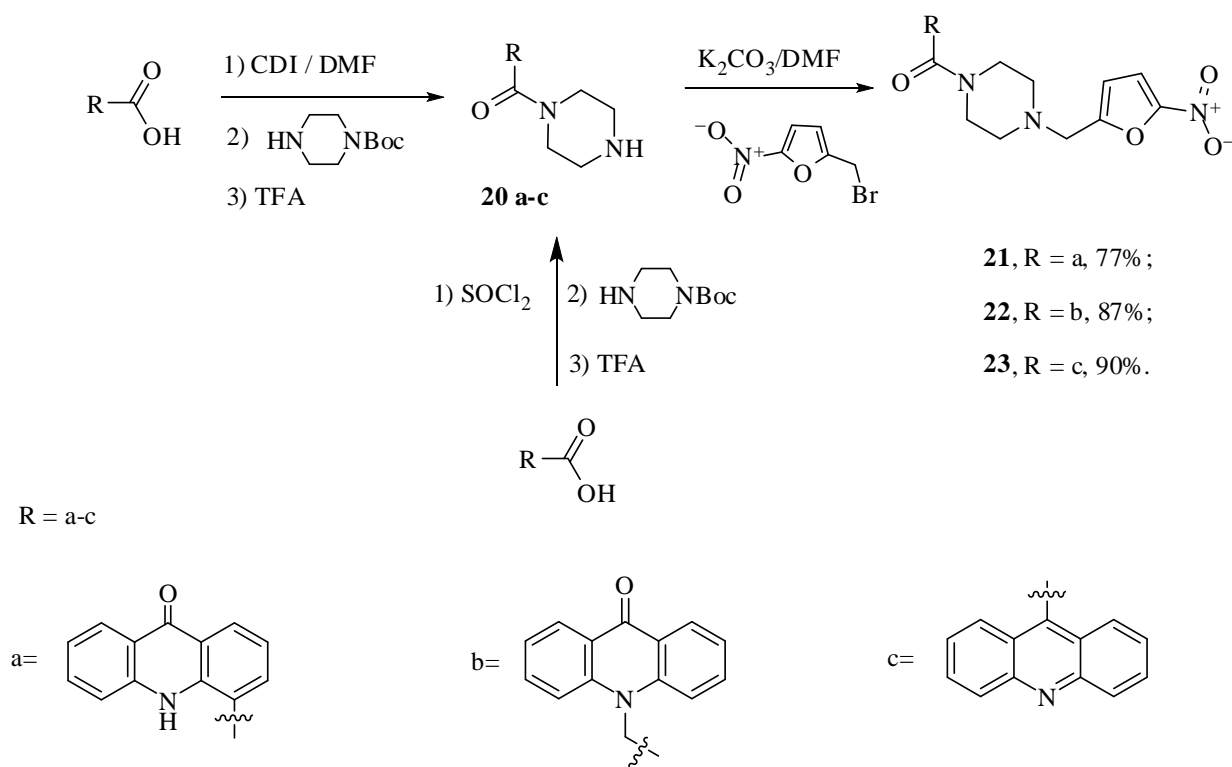


Схема 10

Сигналы протонов CH_2 пиперазинового цикла в ЯМР ^1H спектре соединения **21** проявляются в виде мультиплетов в областях δ 2.46–2.34 м.д., δ 2.59–2.77 м.д., δ 3.18–3.30 м.д., δ 3.75–3.89 м.д. Сигналы протонов метиленовой

группы при нитрофуране в соединении **21** проявляются в виде синглета при δ 3.72 м.д. и находятся в более сильном поле, чем аналогичные протоны при кватернизованном азоте. Сигналы ароматических протонов находятся в области δ 6.78–8.33.

Также нами была изучена возможность ацилирования синтезированных пиперазин амидов акридинкарбоновых кислот. В качестве исходного билдинг-блока был взят ранее полученный нами полупродукт **20b**, который был проацилирован хлорангидридами карбоновых кислот (схема 11). В качестве растворителя использовали дихлорметан. Использование избытка хлорангидридов кислот позволило полностью провести конверсию исходных аминов. После хроматографической очистки выходы целевых соединений **24-26** составили 67-88 %.

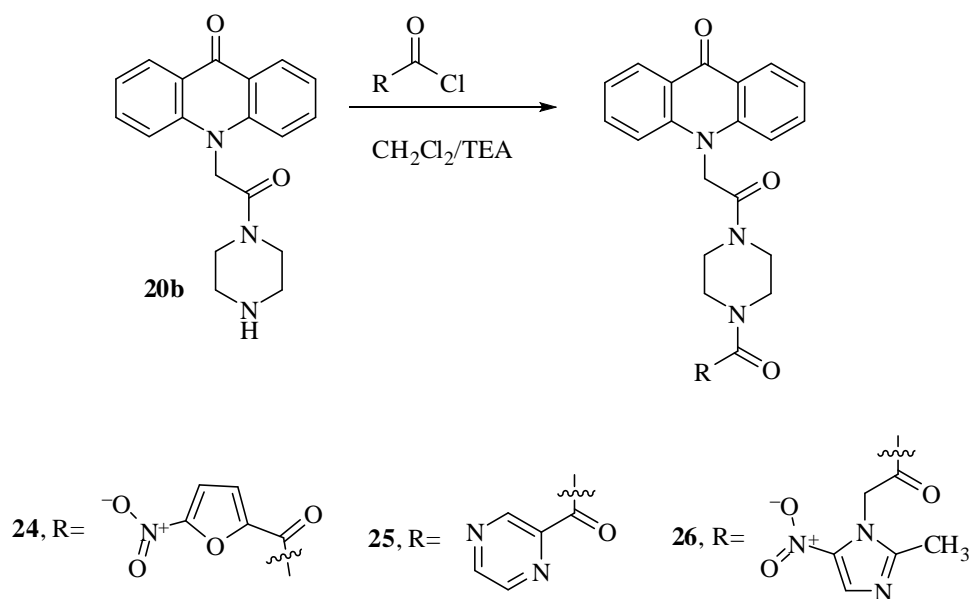


Схема 11

В спектре ЯМР ^1H соединения **24** в алифатической области δ 3.58–4.09 м.д. находятся сигналы протонов пиперазинового цикла, сигнал протонов CH_2 -группы проявляются в виде синглета при δ 5.57 м.д., в ароматической области δ 7.29–8.36 находятся сигналы протонов акридинового и нитрофуранового циклов. Для 4-КА был синтезирован аналог производного АУК **24** (схема 12).

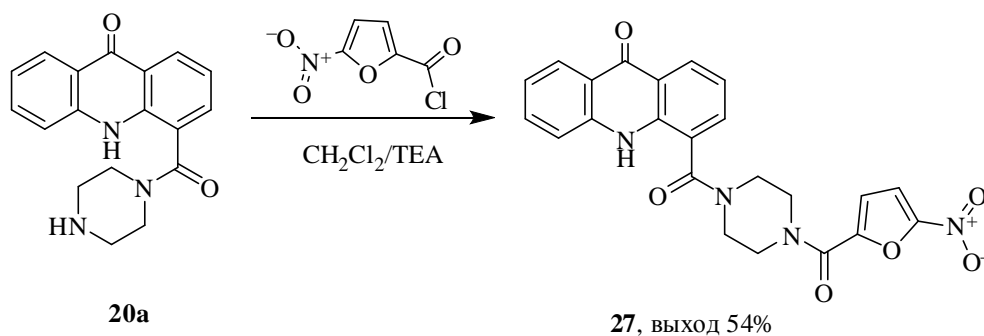


Схема 12

Условия реакции были взяты аналогичные, как для синтеза соединения **24**, но при этом выход продукта оказался ниже. Возможно, это связано со свойствами азота акридонового цикла. На спектре ЯМР ^1H соединения **27** можно отметить наличие сигналов протонов пиперазинового цикла δ 4.01–4.54 м.д., сигналы ароматических протонов в области δ 7.25–8.38 м.д., и сигнал протона атома азота акридонового фрагмента при δ 10.91 м.д.

Помимо введения фармакофорных ацильных фрагментов, мы исследовали возможность введения сульфамидных фрагментов, так как они широко применяются в медицинской практике, например, используются как антибактериальные средства. В качестве исходного материала были выбраны соединения **20a**, **20c** и коммерчески доступные сульфохлориды. Так как образующиеся в ходе реакции сульфамиды будут предположительно плохо растворимыми соединениями, то подходящим растворителем является DMF (схема 13). Реакцию проводили с избытком сульфохлорида, в качестве основания использовали ТЕА, что позволило провести максимальную конверсию исходных аминов.

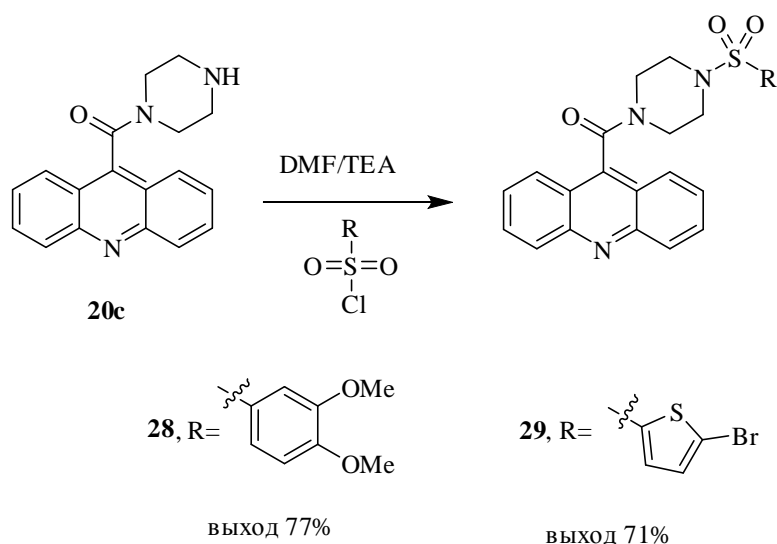


Схема 13

Также эти условия реакции были применены в синтезе сульфида **50**, что дало хороший результат (схема 14).

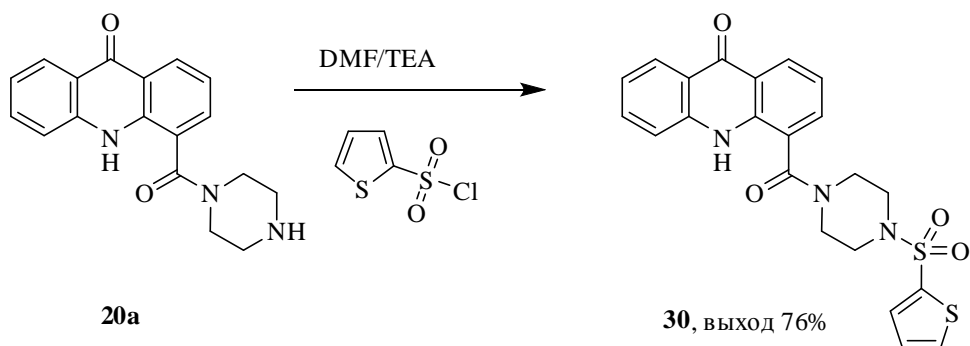


Схема 14

В спектре ЯМР ^1H соединения **48** можно отметить, что в алифатической области δ 2.69–4.09 м.д., находятся как сигналы протонов пиперазинового цикла, так и синглеты протонов метокси-групп при δ 3.82 и δ 3.90 м.д. Сигналы ароматических протонов находятся в области δ 7.14–8.21 м.д.

Также нами была исследована возможность присоединения активированных алкенов к соединению **20a**. Это еще один метод функционализации аминогруппы, открывающий путь к построению различных структур.

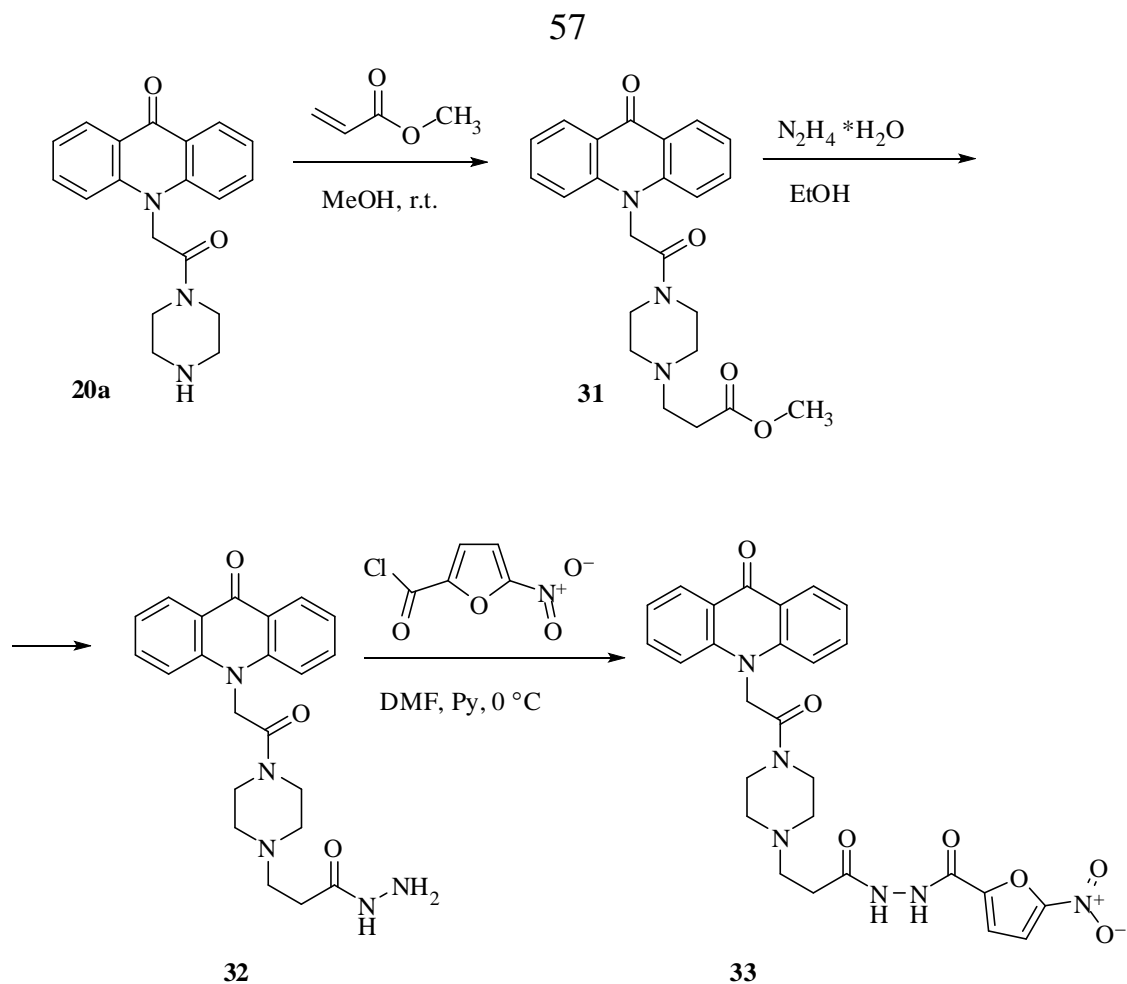


Схема 15

В качестве алкена был взят метилакрилат – широко используемый в химической промышленности реагент. Метилакрилат с легкостью присоединяется к вторичной аминогруппе соединения **20a** в метаноле (схема 15). При этом продукт реакции **31** растворяется в метаноле, в отличие от исходного реагента **20a**. Далее возможны различные модификации сложноэфирной группы (например, гидролиз). Был выбран широко используемый метод функционализации соединений - гидразинолиз. Полученный гидразид **32** проацилировав хлорангидридом 5-нитрофуран-2-карбоновой кислоты. В итоге с выходом 59% получили соединение **43**. В спектре ЯМР ^1H соединения **33** можно наблюдать сигналы протонов фрагмента пропионовой кислоты и пиперазинового цикла в области δ 2.42–3.79 м.д., синглет метиленовой группы фрагмента уксусной кислоты при δ 5.52 м.д., характерные сигналы протонов акридонового и нитрофуранового фрагментов в области δ 7.34–8.35 м.д. и сигналы амидных протонов при δ 10.26 м.д., δ 10.93 м.д.

В качестве линкера, соединяющего молекулу акридина с другими фармакофорными группами, может быть использован этилендиаминовый фрагмент. Этилендиамин - широко распространённый химический реагент, который применяется в синтезе лекарственных препаратов (например, этамбутол). Поэтому мы разработали методику синтеза соединений, включающих структурные фрагменты акридона и этилендиамина.

Сначала конденсировали АУК с этилендиамином (схема 16), при этом использовали CDI, и большой избыток этилендиамина, чтобы минимизировать двойное амидирование. После отгонки этилендиамина, растворяли остаток в 10 % HCl, обрабатывали активированным углем, отфильтровывали, подщелачивали содой и выделяли полупродукт фильтрацией. Далее полученный полупродукт вводили в реакцию с хлорангидами карбоновых кислот в DMF.

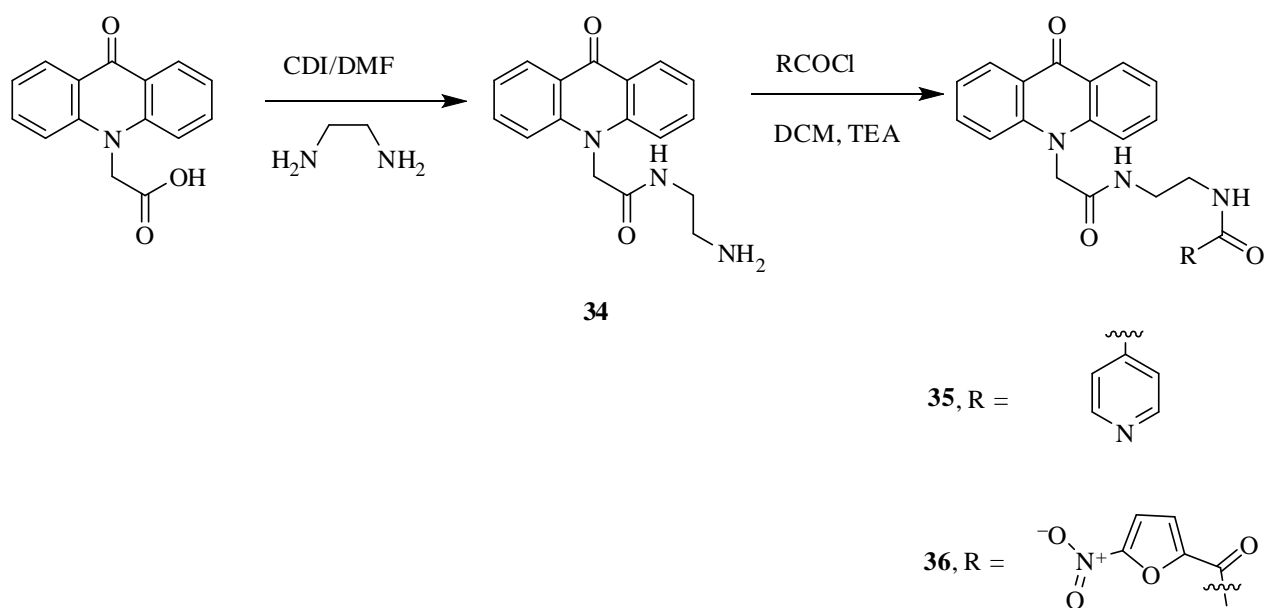


Схема 16

Последующее разбавление реакционной массы водой, приводит к осаждению целевого продукта, промывка его водой на фильтре позволяет выделить чистое соединение.

В спектре ЯМР ^1H соединения **35** сигналы протонов этилендиамина находятся в области δ 3.32–3.47 м.д., сигналы протонов ацетамидной группы при δ 5.12 м.д., сигналы ароматических протонов в области δ 7.32–8.77 м.д.

Среди производных акридинкарбоновых кислот широко исследуются гидразиды. Они привлекают внимание исследователей не только из-за легкости получения, но и вследствие возможности широко использоваться в качестве билдинг-блоков для построения различных гетероциклов. В частности, диацилгидразиды широко исследуются на наличие различных видов биологической активности, однако в опубликованных работах нами не обнаружено сведений о производных, содержащих нитрофурановый фрагмент. В связи с этим, была разработана простая методика для синтеза таких производных.

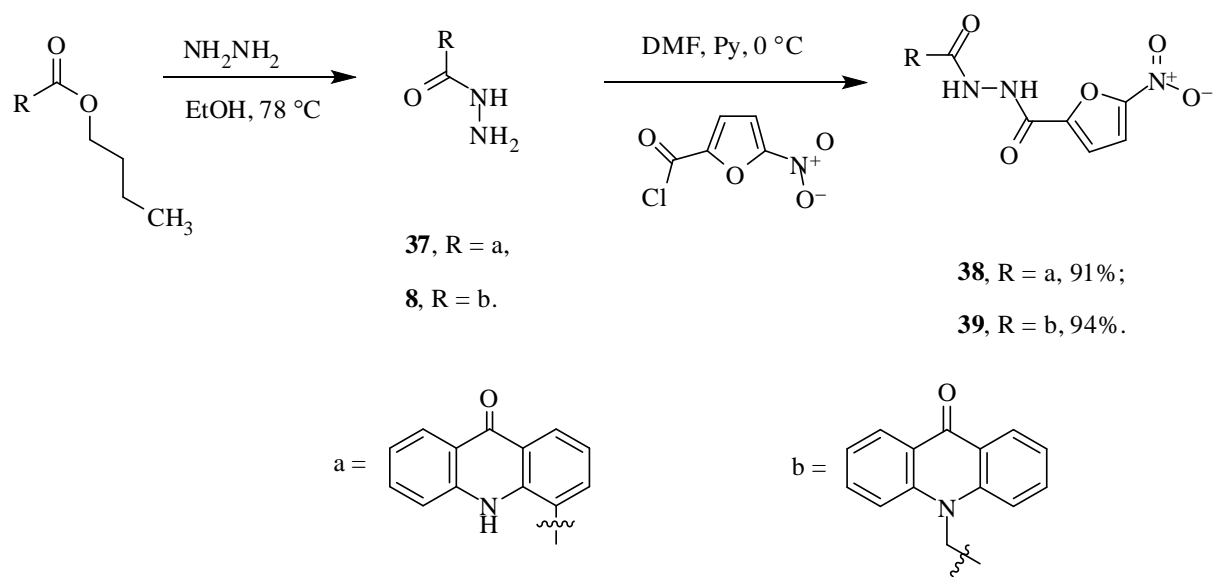


Схема 17

Гидразиды 4-КА и АУК получали кипячением соответствующих бутиловых эфиров с избытком гидразин-гидрата в этаноле. При проведении реакции бутиловый эфир растворяется и по мере протекания реакции образующийся гидразид выпадает в осадок (схема 17). В спектре ЯМР ^1H гидразида **37** при δ 4.62 м.д. находятся сигналы протонов NH_2 группы, сигналы протонов азота акридинового цикла и амидного азота в виде синглетов соответственно при δ 10.28 м.д. и δ 12.28 м.д. Далее применили методику ацилирования 5-нитрофуран-2-карбонилхлоридом, но при этом вместо триэтиламина использовали пиридин, что позволяет избежать двойного ацилирования. Применение избытка хлорангидрида позволяет полностью провести конверсию исходного гидразида. В качестве растворителя предпочтительнее использовать DMF, так как выливание реакционной массы в воду позволяет полностью выделить целевой продукт и

избавиться от образующейся в результате гидролиза 5-нитрофуран-2-карбоновой кислоты. В спектре ЯМР ^1H соединения **38** видим отсутствие сигналов протонов NH_2 группы, появление сигналов протонов нитрофуранового цикла в виде дублетов при δ 7.64 м.д. и δ 7.85 м.д., а также три сигнала протонов NH групп при δ 11.16 м.д., δ 11.26 м.д., δ 11.98 м.д.

Ранее [208] были синтезированы эфиры на основе АУК и 4-КА и 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанола, амид 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанамина и АУК при помощи DCC и хлорангидридной активации. Однако на наш взгляд для полноты описания биологической активности отсутствуют амиды 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанамина 4-КА и 9-КА. Более того, применение DCC усложняет выделение целевых продуктов (за счет образующейся не растворимой в воде дициклогексилмочевины). Мы восполнили недостающее звено в этом ряду, синтезировав амидные производные для 4-КА и 9-КА, используя при этом CDI, что позволило упростить выделение продуктов реакции, сохранив при этом высокие выходы. Дополнительно мы синтезировали соединения, содержащие *N*-метилпиперазиновый цикл, соединенный через алифатическую цепочку с акридоновым циклом (схема 18).

Реакция проходит в одну стадию в DMF при комнатной температуре. Так как используемый 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанамина использовались в виде дигидрохлорида, необходимо было ввести в реакционную смесь дополнительно триэтиламин в качестве акцептора хлороводорода.

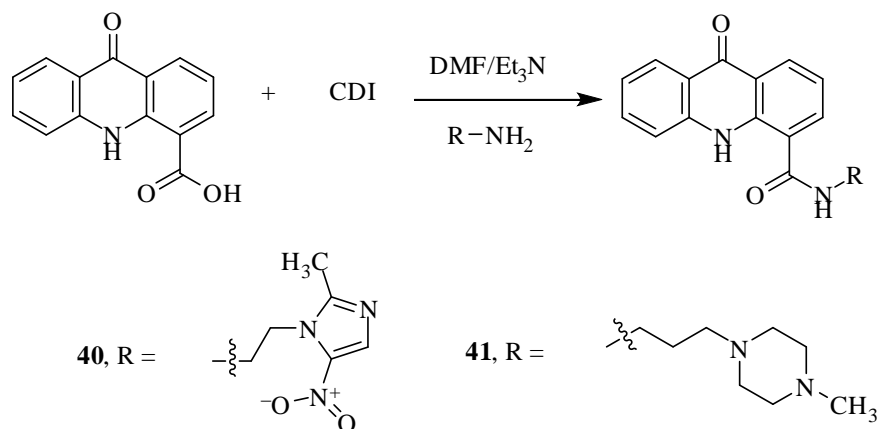


Схема 18

В спектре ЯМР ^1H соединения **40** сигнал протонов метильной группы $\text{CH}_3(12)$ наблюдается в виде синглета при δ 2.41 м.д., сигналы протонов метиленовой группы $\text{CH}_2(10)$ наблюдаются в виде квинтета при δ 3.77 м.д. Сигналы протонов метиленовой группы $\text{CH}_2(10)$ проявляются при δ 4.55 м.д. сигналы протонов, находящихся при атомах азота обнаруживаются при δ 9.20 м.д. и δ 12.05 м.д.

Для соединения **41** сигналы протонов метильной группы $\text{CH}_3(12)$ выходят в виде синглета при δ 2.13, а сигналы протонов $\text{CH}_2(13)$ выходят в области δ 3.43–3.48 м.д., сигналы ароматических протонов проявляются в области δ 7.28–8.46 м.д. Сигнал протона азота акридонового цикла проявляется в виде синглета при δ 9.03 м.д., и сигнал протона амидной группы также находится в виде синглета при δ 12.48 м.д.

Аналогичную стратегию мы использовали для синтеза производного АУК **42** (схема 19).

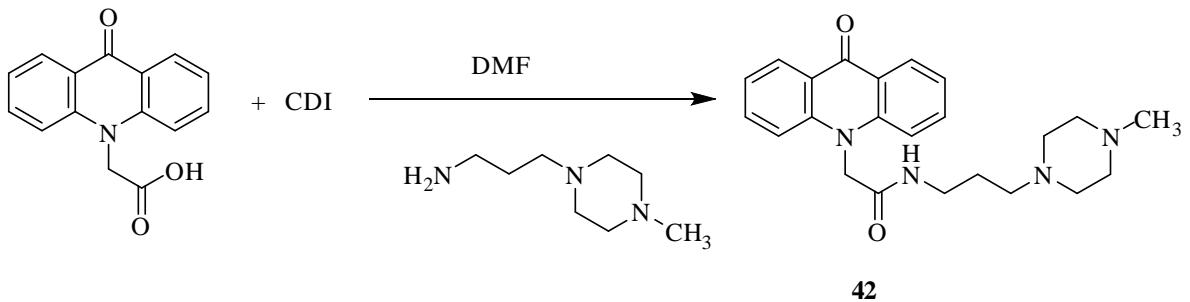


Схема 19

Для синтеза производных 9-КА использовали хлорангидрид 9-КА. Реакцию проводили в DMF, в качестве основания использовали пиридин (схема 20). В итоге целевые соединения получают с выходами 75-85%.

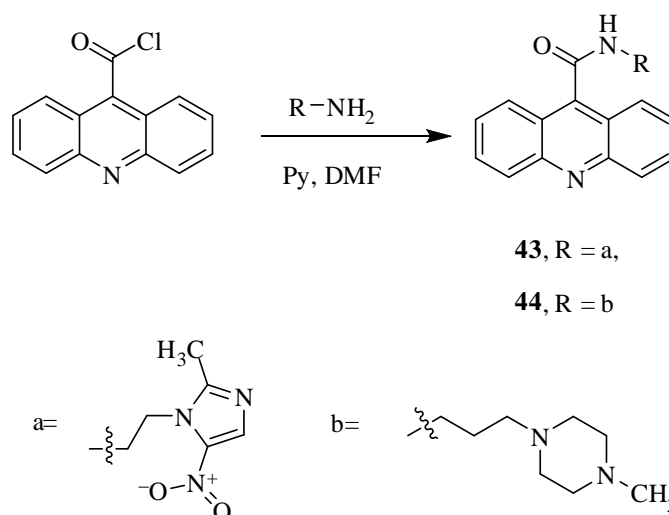


Схема 20

В спектре ЯМР ^1H соединения **43** сигнал протонов метильной группы $\text{CH}_3(12)$ наблюдается в виде синглета при δ 2.46 м.д., сигналы протонов метиленовой группы $\text{CH}_2(10)$ наблюдается в виде квинтета при δ 4.57 м.д., для соединения **44** в алифатической области можно выделить характерные сигналы протонов для $\text{CH}_3(12)$ в виде синглета δ 2.12 м.д., сигналы протонов $\text{CH}_2(13)$ находятся в области δ 3.51–3.57 м.д. Химические сдвиги ароматических протонов для соединений **43**, **44** находятся в области δ 7.62–8.23 м.д. Сигналы протонов амидных групп проявляются при δ 9.26 м.д., и δ 9.06 м.д.

Разработанные методики получения амидов производных пиперазина, этилендиамина, гидразина на основе акридин карбоновых кислот и различных гетероароматических карбоновых кислот, имеют высокие выходы целевых продуктов и являются универсальными для получения производных данного класса.

2.4 Четвертичные аммониевые соли производных акридинкарбоновых кислот

Как известно многие четвертичные аммониевые соли обладают выраженной антисептической и антибактериальной активностью (например, мирамистин) [170], в том числе и производные акридина, четвертичные соли которого используются как антисептические препараты. Стоит отметить легкость

протекания реакции кватернизации. Поэтому синтез четвертичных аммониевых солей для производных акридина является актуальной и перспективной задачей.

Следуя установленной модели синтеза, в качестве звена, соединяющего молекулу акридина с фармакофорной группой был выбран N-метилпиперазиновый фрагмент. N-метилпиперазин - широко используемый компонент в синтезе лекарственных препаратов.

При помощи CDI были получены промежуточные продукты **45**, **50**, которые подвергали кватернизации в соответствующие четвертичные соли **46-49**, **51**, **52**. В качестве кватернизирующих реагентов нами были выбраны доступные этилбромацетат, 2-бромметил-5-нитрофуран, йодметан и 2-бромметил-5-нитротиофен (схема 21).

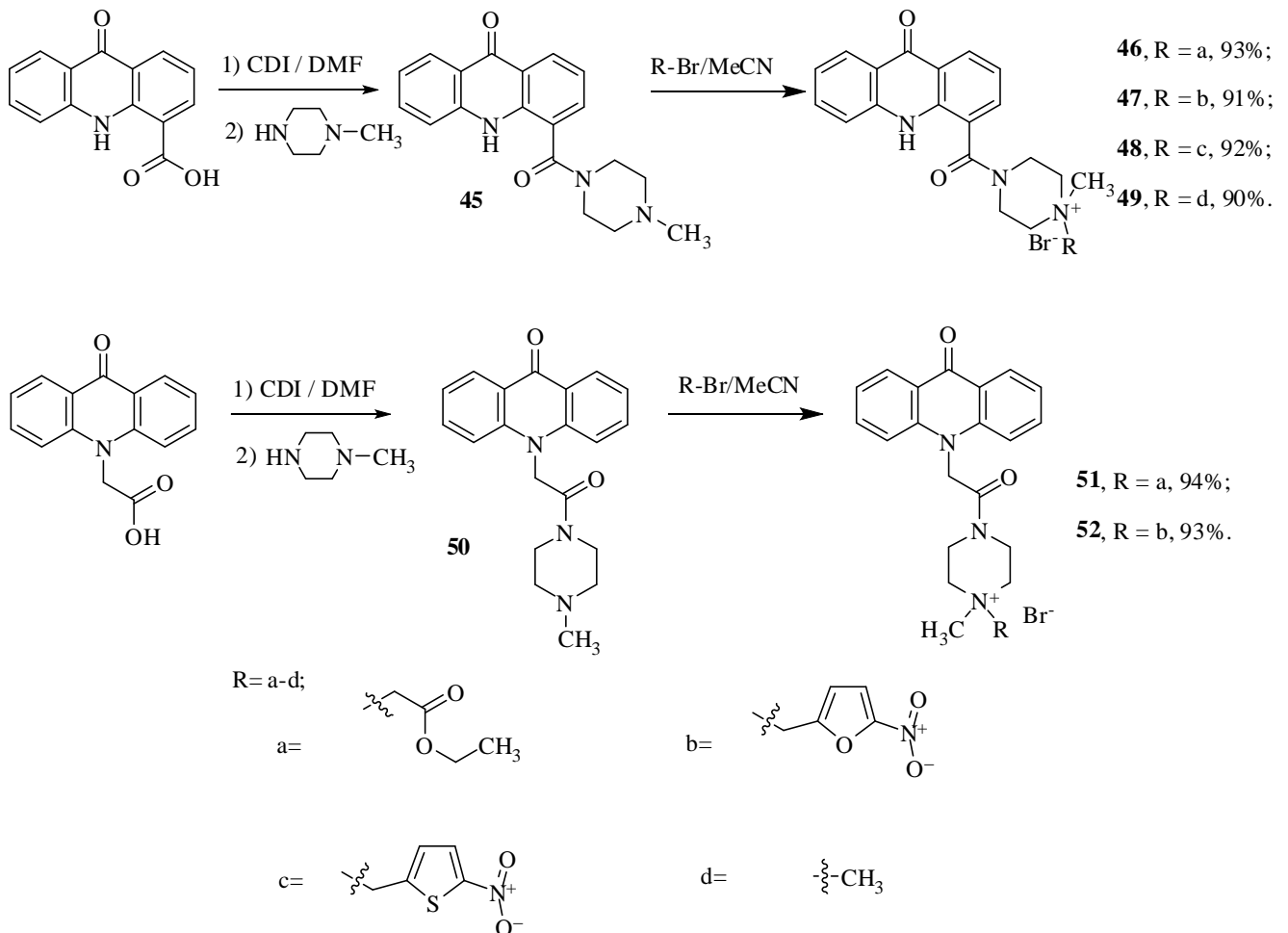


Схема 21

Сигнал протонов метильной группы пиперазинового цикла соединения **50** проявляется в виде синглета при 2.27 м.д., химические сдвиги протонов метиленовых групп пиперазинового цикла проявляются в области δ 2.32–3.76

м.д., сигнал протонов ацетамидной группы при δ 5.50 м.д., а сигналы ароматических протонов находятся δ 7.34 – 8.36 м.д.

Для четвертичных солей химические сдвиги сигналов протонов метильной группы $H_3(12)$ смещаются в более слабое поле (относительно соединения **45**, для **47** наблюдаются при δ 3.29 м.д. Также можно заметить существенный сдвиг сигналов протонов пиперазинового цикла (δ 3.57–4.38 м.д.). Сигналы протонов нитрофуранового цикла 14(H), 15(H) проявляются в виде дублетов при δ 7.28 м.д., δ 7.83 м.д., и имеют $J = 3.8$, а сигналы протонов нитротиофенового цикла наблюдаются соответственно при δ 7.57 м.д., δ 8.26 м.д., и имеют $J = 4.2$.

Для синтеза аналогичных пиперазиновых производных 9-КА и 2-КА методы карбодиимидной активации не подходят, а используемые соединяющие реагенты типа $VOF-Cl$ достаточно дороги и токсичны, поэтому мы разработали простой метод получения пиперазиновых производных. На первой стадии исходную кислоту переводят в хлорангидрид, при этом для 9-КА требуется длительное кипячение в избытке тионилхлорида (схема 22). Для 2-КА требуется эквивалентное количество тионилхлорида и реакцию проводят в дихлорметане, т.к. при действии избытка тионилхлорида 2-КА переходит в 9-хлоракридин-2-карбоноил хлорид. На второй стадии к полученным хлорангидридам в дихлорметане прибавляли триэтиламин и N-метилпиперазин. Наблюдалась практически полная конверсия исходных реагентов. После отгонки растворителя из реакционной смеси и обработки остатка водой получили чистые пиперазин амиды **53**, **56**.

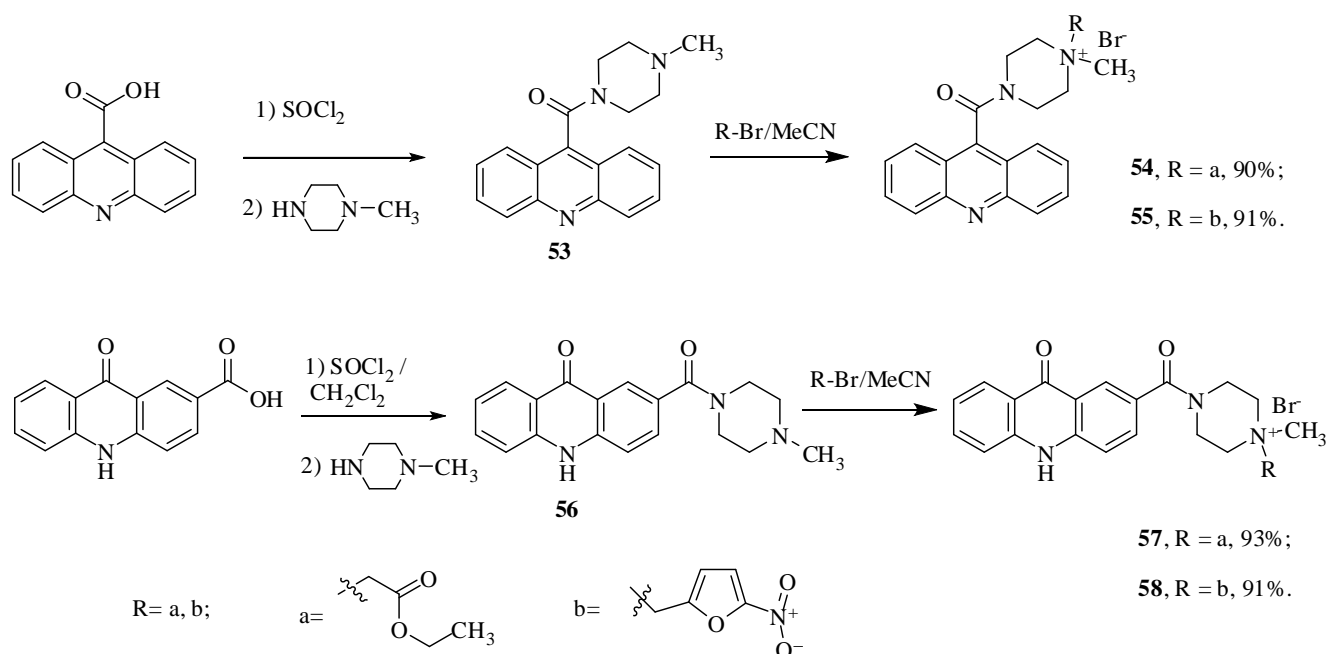


Схема 22

В целом структура ЯМР ^1H спектров пиперазин амидов акридинкарбоновых кислот схожа. Для соединений **55** и **56** можно отметить наличие сигналов протонов азота акридинового цикла при δ 11.95 м.д. для **56**, и δ 10.83 м.д. для **45**, при этом сигнал для соединения **56** смещен в сторону слабого поля.

Для расширения ряда потенциальных антибактериальных соединений на основе акридина, изучались возможности синтеза четвертичных солей на основе других коммерчески доступных соединений, содержащих иные фармакофорные группы. Сюда можно отнести производные пирролидина и пиперидина, которые широко используются в медицинской химии. Так, в частности, 2-(пиперидин-1-ил)этанол и 2-(пирролидин-1-ил)этанол нами были выбраны в качестве синтетических блоков. В качестве кватернизирующих агентов мы использовали простейший представитель галогеналканов – йодистый метил, и 2-бромметил-5-нитрофуран.

Из 4-КА, используя CDI, получили соответствующие эфиры **59**, **60** (схема 23). Можно отметить, что реакция также как и в случае с аминами протекает практически полностью, а разбавление реакционной массы водой и дальнейшая фильтрация, позволяет выделить чистые полупродукты.

В ЯМР ^1H спектрах соединений **59**, **60** наблюдаются сигналы протонов пирролидинового и пиперидинового циклов в области δ 1.36–2.52 м.д.,

интересным образом проявляются сигналы протонов этиленового мостика. Так, для пиперидинового производного сигналы протонов $\text{CH}_2(11)$ проявляются при δ 2.74–2.80 м.д., что указывает на расположение возле азота соответственно, а сигналы протонов $\text{CH}_2(10)$ находятся в более слабом поле δ 4.50–4.54 м.д., что указывает на их расположение возле кислорода.

Далее проводили реакцию кватернизации полученных соединений **59**, **60** в ацетонитриле. При этом исходные компоненты хорошо растворяются в ацетонитриле, а образующиеся в результате реакции продукты **61–63** выпадают в осадок, что позволяет выделить чистые целевые соединения.

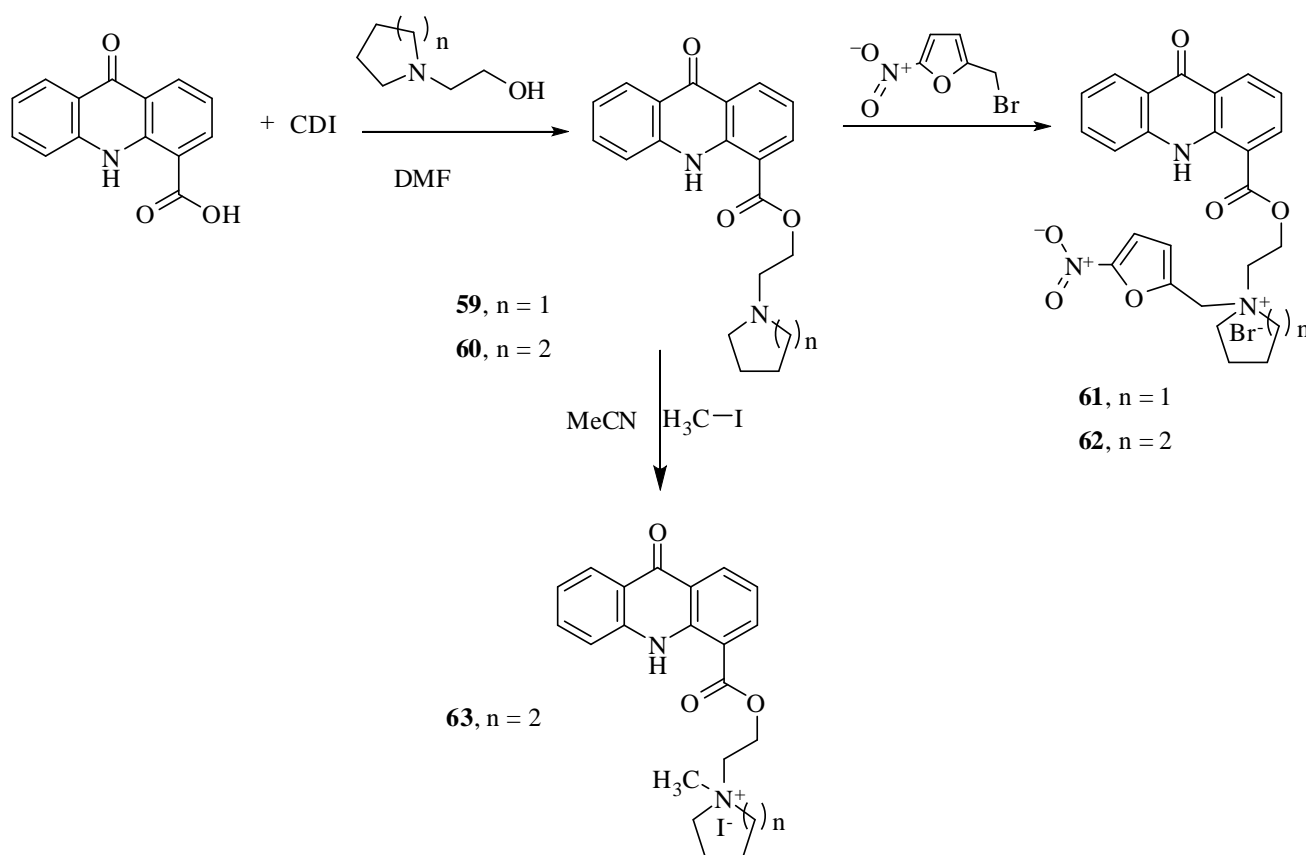


Схема 23

Полученные соединения являются твердыми кристаллическими веществами, растворимыми в воде за счет кватернизованного азота. В спектрах ЯМР ^1H полученных соединений также наблюдается смещение сигналов протонов у четвертичного азота в слабое поле. Так, например химсдвиги протонов $\text{CH}_2(11)$ соединения **62** проявляются уже в диапазоне δ 3.98–4.06 м.д., протонов

$\text{CH}_2(10)$ в диапазоне δ 4.96–5.02 м.д., а сигналы протонов метиленовой группы при нитрофуране $\text{CH}_2(12)$ проявляются в виде синглета при δ 5.17 м.д.

Также, в развитие работ по исследованию синтеза и биологической активности эфиров акридонкарбоновых кислот [208] в качестве носителей потенциальных фармакофорных групп мы использовали 4-гидрокси-N-метилпиперидин. По отработанной методике сначала конденсировали 4-КА с 4-гидрокси-N-метилпиперидином, затем полученный полупродукт вводят в реакцию 2-бромметил-5-нитрофураном (схема 24). Реакция кватернизации проходит полностью при небольшом избытке 2-бромметил-5-нитрофурана, выпавший продукт отфильтровывают и сушат.

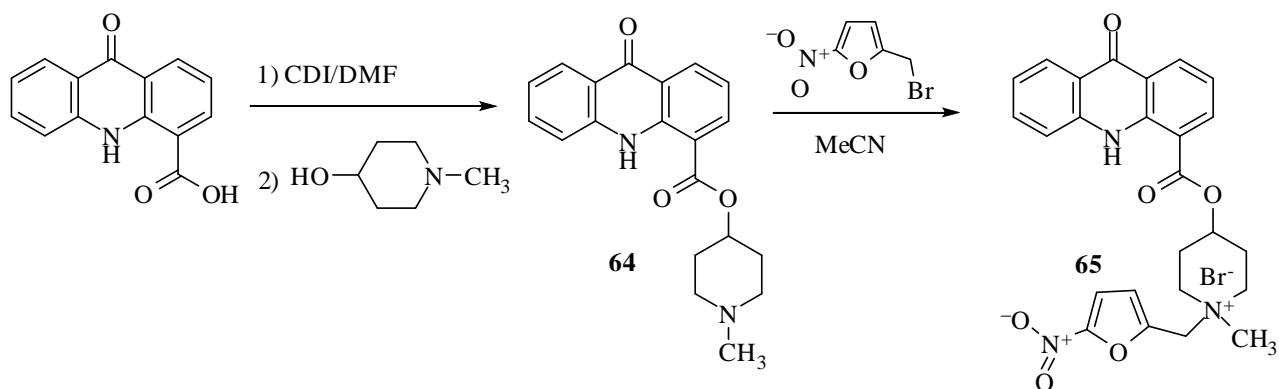


Схема 24

В ЯМР ^1H спектре соединения **64** стоит отметить сигнал протона $\text{CH}(13)$, который проявляется в диапазоне δ 5.07–5.14 м.д., в спектре соединения **65** наблюдаются сигналы протонов $\text{CH}_2(12\text{a})$ в виде синглета δ 5.17 м.д., и сигналы протонов нитрофуранового цикла.

Для сравнения биологической активности в ряду четвертичных аммониевых солей - производных акридонкарбоновых кислот и алифатических гетероциклов (пиперазина, пиперидина, пирролидина) представляло интерес синтезировать четвертичные аммониевые соли из производных акридонкарбоновых кислот включающих фрагмент ароматического амина. Одним из подходящим для этих целей гетероциклов является пиридиновый цикл. При помощи CDI конденсировали 4-КА с аминометилпиридинами, в результате получили соответствующие амиды **66-68** (схема 25).

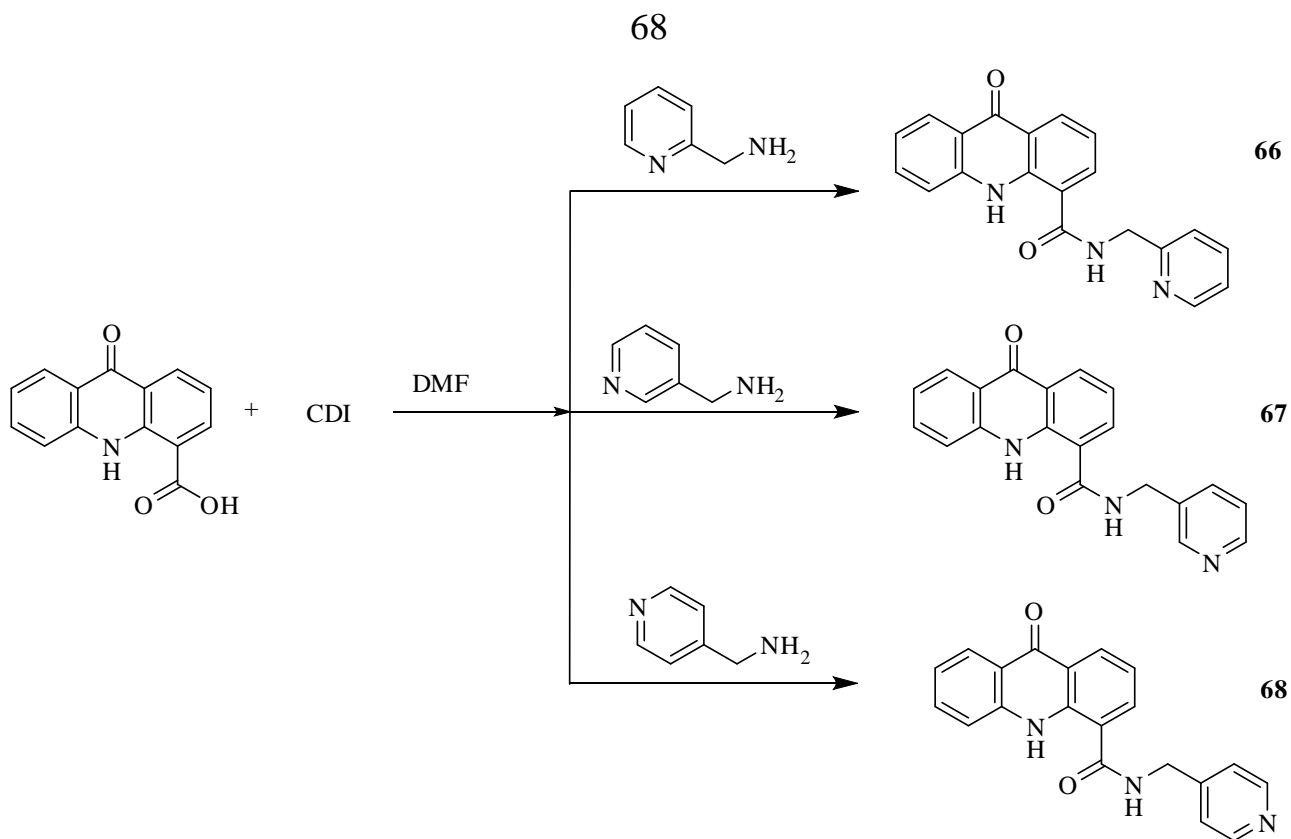


Схема 25

Характерной чертой ЯМР ^1H спектров соединений **66-68** является то, что сигналы протонов метиленовых групп проявляются в виде синглета в области δ 4.6–4.7 м.д. Полученные амиды имеют низкую растворимость в ацетонитриле, поэтому в качестве растворителя для проведения реакции кватернизации использовали DMF. Нами установлено, что полученные амиды различно реагируют с 2-бромметил-5-нитрофураном. Так соединение **66**, по данным ВЭЖХ-МС не реагирует при комнатной температуре (схема 26). Нагревание до 90 °С привело к осмолению реакционной смеси. По-видимому, образованию четвертичной соли мешают стерические факторы.

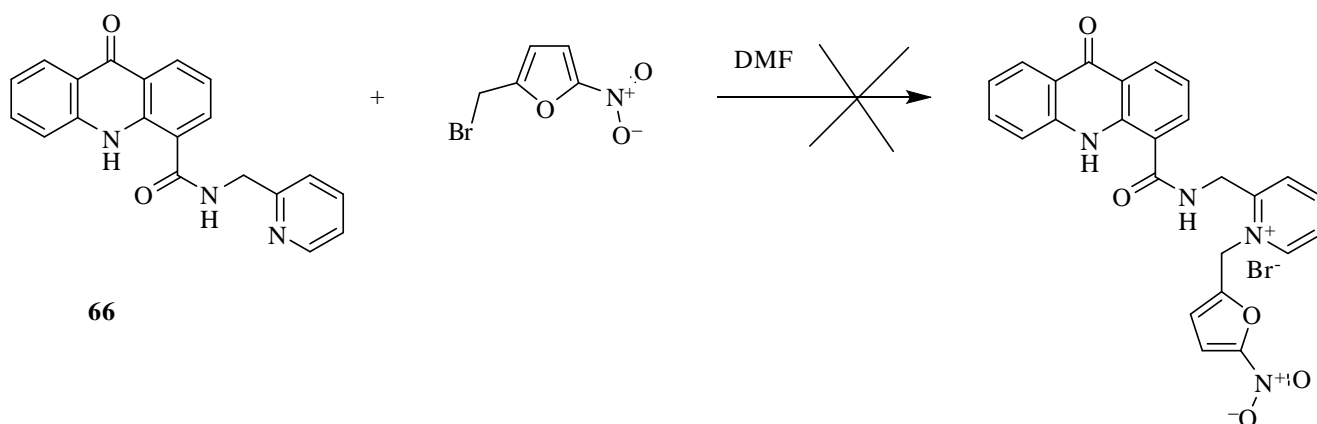


Схема 26

В тоже время соединения **67**, **68** с легкостью реагируют с 2-бромметил-5-нитрофураном, давая соответствующие соли **69**, **70** с выходами 89, 92 % (схема 27). Соли **69**, **70** также обладают частичной растворимостью в воде, и представляют твердые высокоплавкие вещества.

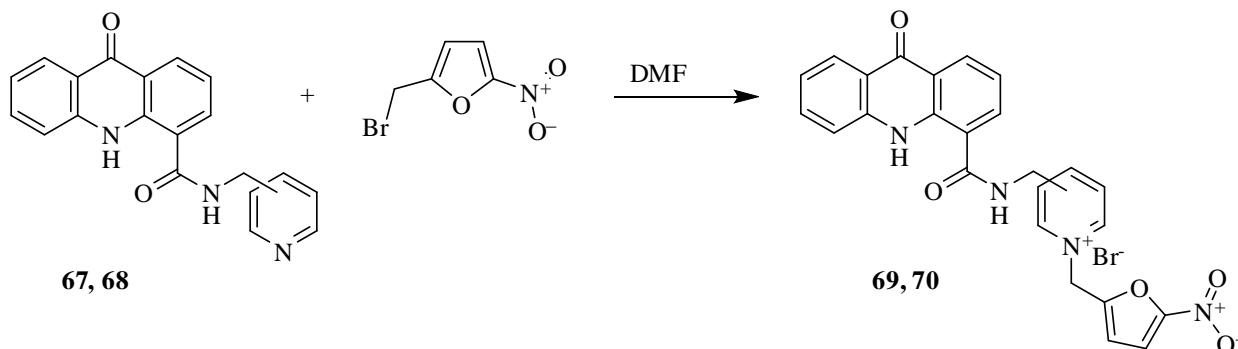


Схема 27

Синглеты протонов группы CH_2 связанной с нитрофурановым циклом для соединений **69**, **70**, обнаруживаются при δ 6.10 м.д. и δ 6.17 м.д. соответственно, в отличие от четвертичных солей алифатических производных, для которых сигналы аналогичной группы находятся в области - δ 5.20 м.д.

С целью расширения ряда производных акридина, связанных со структурным фрагментом пиперазина, и выявления связи биологической активности со структурой синтезированных соединений нами были получены производные включающие структурные фрагменты N-метилпиперазина и акридина либо тетрагидроакридина.

Для синтеза четвертичных солей 9-N-замещенного акридина была использована стандартная схема синтеза 9-N-замещенных акридинов, которая включает на первой стадии арилирование N-метилпиперазина 9-хлоракридином в феноле при нагревании, и на второй алкилирование 2-бромметил-5-нитрофураном в ацетонитриле (схема 28). В целях установления зависимости биологического действия от структуры, мы синтезировали соединение, содержащее тетрагидроакридиновый фрагмент. Исходные 9-хлоракридин и 9-хлортетрагидроакридин были получены по стандартной методике [180].

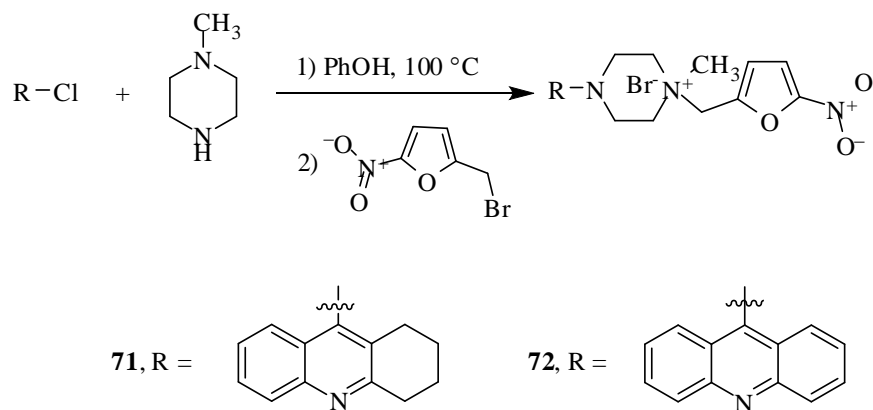


Схема 28

Для синтезированных соединений также характерны чёткие сигналы протонов метильных групп пиперазинового цикла, проявляющиеся в виде синглета при δ 3.45 м.д. Для соединения **71** наблюдаются сигналы протонов циклогексанового цикла при δ 1.80–1.93 м.д. и δ 2.98–3.09 м.д. Химические сдвиги протонов метиленовых групп, соединяющих нитрофурановый цикл и пиперазиновый фрагмент соединений **71**, **72**, проявляются при δ 5.18 м.д. и δ 5.27 м.д., а сигналы ароматических протонов находятся в области δ 7.33–8.27 м.д. и δ 7.38–8.60 м.д. соответственно.

Нам представлялось интересным с целью сравнения биологической активности получить четвертичные аммониевые соли, включающие вместо структурного фрагмента акридона (акридина) фрагмент 6*H*-индол[2,3-*b*]хиноксалина. 6*H*-индол[2,3-*b*]хиноксалин, также как и акридон имеет полициклическую плоскую молекулу и обладает интеркалирующими свойствами [220].

Молекула 6*H*-индол[2,3-*b*]хиноксалина по своей структуре похожа на акридон, однако вторичный атом азота в акридоне по химическим свойствам напоминает амиды, он тяжело ацилируется (в присутствии гидрида натрия и высокой температуре), и алкилируется (также в присутствии гидрида натрия). Вторичный атом азота 6*H*-индол[2,3-*b*]хиноксалина по своим свойствам похож на амины, поэтому он может быть проацилирован в присутствии, например триэтиламина, и проалкилирован в присутствии карбоната калия. Учитывая эти

свойства, мы разработали методику синтеза четвертичных солей производных 6*H*-индол[2,3-*b*]хиноксалина.

6*H*-индол[2,3-*b*]хиноксалин получали по стандартной методике конденсацией изатинов и *o*-фенилендиамин в диоксане при кипячении в течение 30 минут [207]. Далее алкилировали этилхлорацетатом в DMF в присутствии карбоната калия, конверсию исходных 6*H*-индол[2,3-*b*]хиноксалинов в целевые эфиры удается провести практически полностью при использовании избытка карбоната калия и этилхлорацетата. Затем полученные эфиры гидролизовали в 15% растворе NaOH, подкисляли и получали соответствующие кислоты **73**. Используя CDI, синтезировали соответствующие амиды **74**, **75**, которые подвергали кватернизации в ацетонитриле. Так как целевые четвертичные соли выпадают в осадок, при фильтровании удается выделить чистыми соединения **76-78** (схема 29). Выходы на всех стадиях синтеза более 80%.

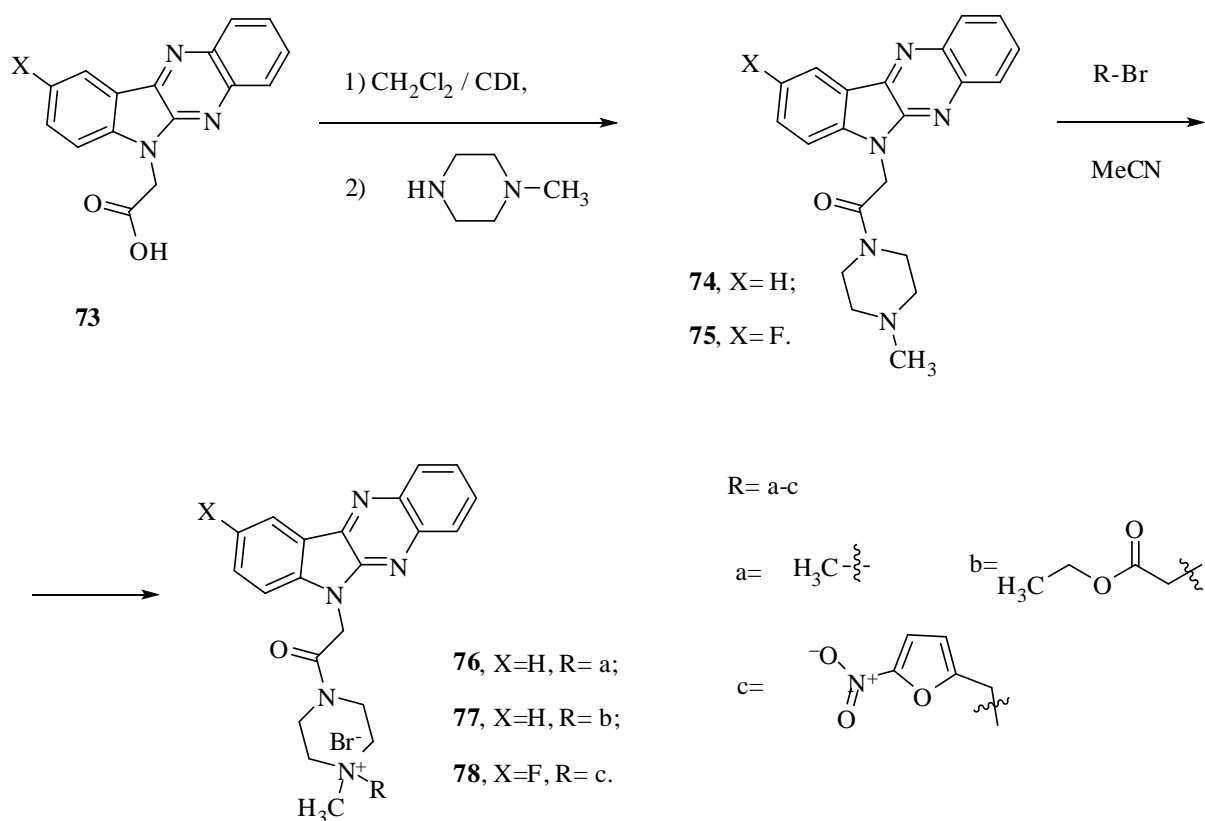


Схема 29

В ЯМР ^1H спектре полученного амида **74** также наблюдается сигнал протона $\text{CH}_3(12)$, который проявляется в виде синглета δ 2.25 м.д., затем следуют сигналы пиперазинового цикла δ 2.28–3.77 м.д., протоны ацетамидной группы

проявляются в виде синглета при δ 5.49 м.д., также как и в акридоновом производном. Сигналы ароматических протонов наблюдаются в области 7.41–8.40.

2.5 Синтез эфиров акридонкарбоновых кислот содержащих 1,2,3-триазольный фрагмент

Для введения в органические молекулы фармакофорных групп большой интерес вызывает катализируемая соединениями меди реакция азид-алкинового циклоприсоединения. Помимо высокой селективности и надежности этой реакции [210, 211], её достоинством является возможность введения 1,2,3-триазолов, обладающих широким спектром биологической активности [212].

Для построения триазольного цикла требуется терминальный алкин и органический азид, в нашем случае необходимо ввести фрагмент алкина в молекулу акридина. Одним из самых распространенных реагентов для введения алкинового фрагмента является пропаргиловый спирт. Конденсируя его с 4-КА и АУК получаем соответствующие пропаргиловые эфиры **79**, **80** (схема 30). Используя отработанную методику с применением CDI нам удастся практически полностью провести конверсию кислот и при обработке реакционной массы водой получить чистые эфиры.

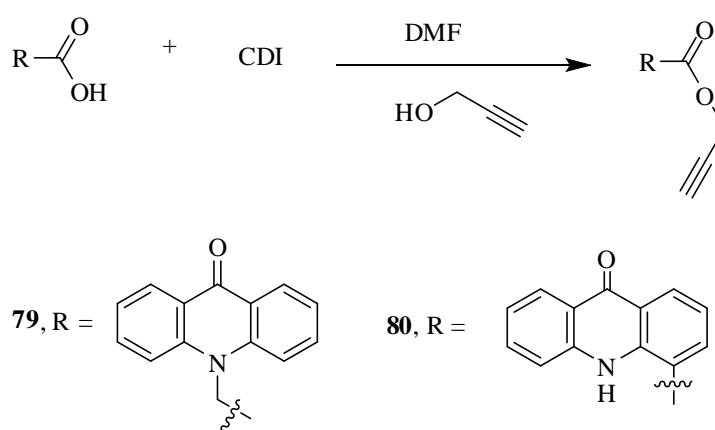


Схема 30

Также возможен вариант получения пропаргиловых эфиров, алкилированием соответствующих кислот пропаргилбромидом в среде

K_2CO_3/DMF . В случае с АУК конверсия исходной кислоты полная, для 4-КА не достигается полная конверсия, и появляются побочные продукты.

Органические азиды для синтеза триазольного цикла получали непосредственно перед реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения, без выделения. Это позволяет сэкономить реактивы и время. Следует отметить, что алкилгалогениды, содержащие при α -атоме углерода ароматический заместитель, реагируют с азидом натрия при 25 °С, в то время, не содержащие таких заместителей соединения, реагируют при нагревании, в случае нитроимидазольного производного до 90 °С. Выделяющийся при этом галогенид натрия не мешает дальнейшему ходу реакции.

Реакция азид-алкинового циклоприсоединения может катализироваться солями Cu(I) или комплексами рутения. Наиболее широкое распространение получила реакция, катализируемая Cu(I) и приводящая к 1,4-замещенным триазолам. Отличительными особенностями являются высокая региоселективность, широкий спектр растворителей, в том числе вода, слабое влияние заместителей при азидной и алкиновой группах, высокая скорость по сравнению с некаталитическим вариантом. В классическом варианте проведения данной реакции исходные компоненты растворяют (суспендируют) в смеси *трет*-буанол – вода, прибавляют соль меди (CuI или $CuSO_4$) и аскорбиновую кислоту.

Попытки провести данную реакцию в системе *трет*-буанол – вода с добавлением CuI дали низкую конверсию исходных реагентов. Замена *трет*-бутанола на DMF и CuI на $CuSO_4$ позволила добиться полной конверсии исходных реагентов. Таким образом, общий процесс синтеза представлен на схеме 31

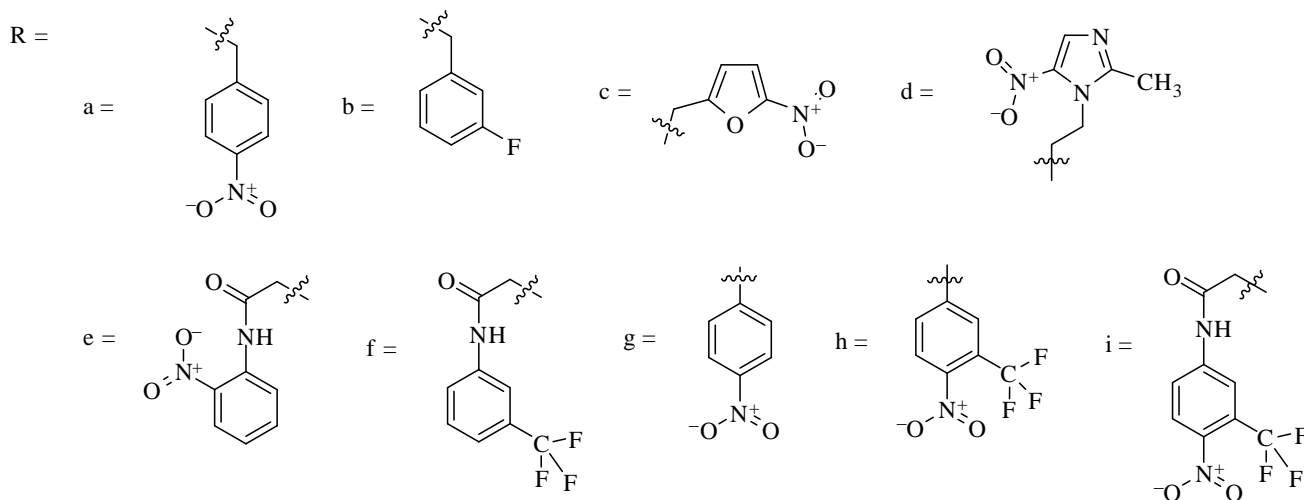
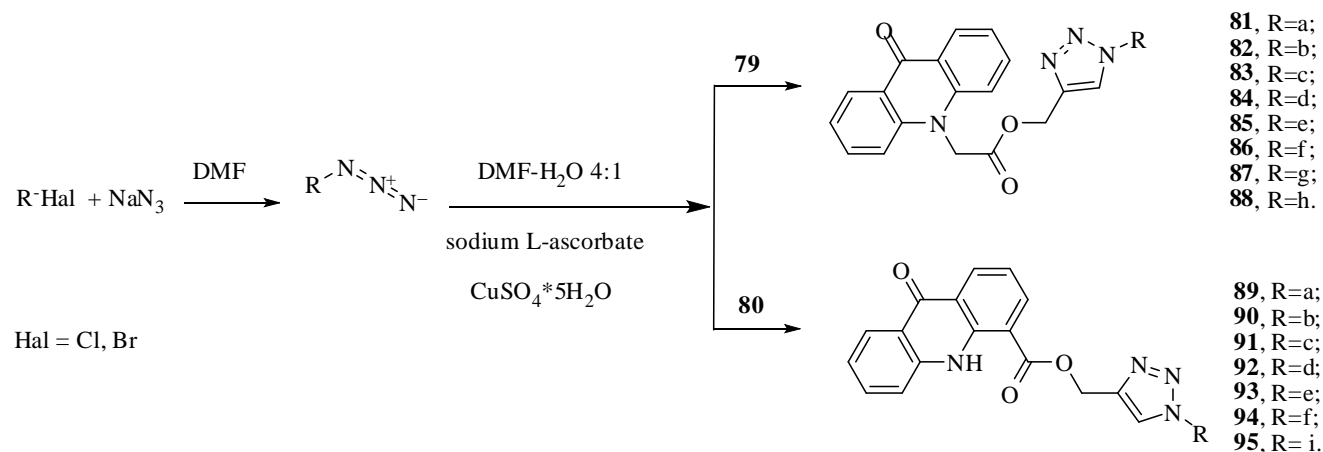


Схема 31

В ЯМР спектре соединения **83** (рисунок 1) сигналы протонов CH_2 групп проявляются в виде синглетов при δ 5.33 м.д. 5.49 м.д. 5.88 м.д. соответственно. Сигналы протонов нитрофуранового цикла $\text{CH}(14)$, $\text{CH}(15)$ наблюдаются при δ 6.94 м.д., δ 7.72 м.д. и имеют $J = 3.8$, в более слабом поле находятся остальные сигналы ароматических протонов, среди которых стоит выделить синглет протона $\text{H}(12)$ триазольного цикла при δ 8.30 м.д.

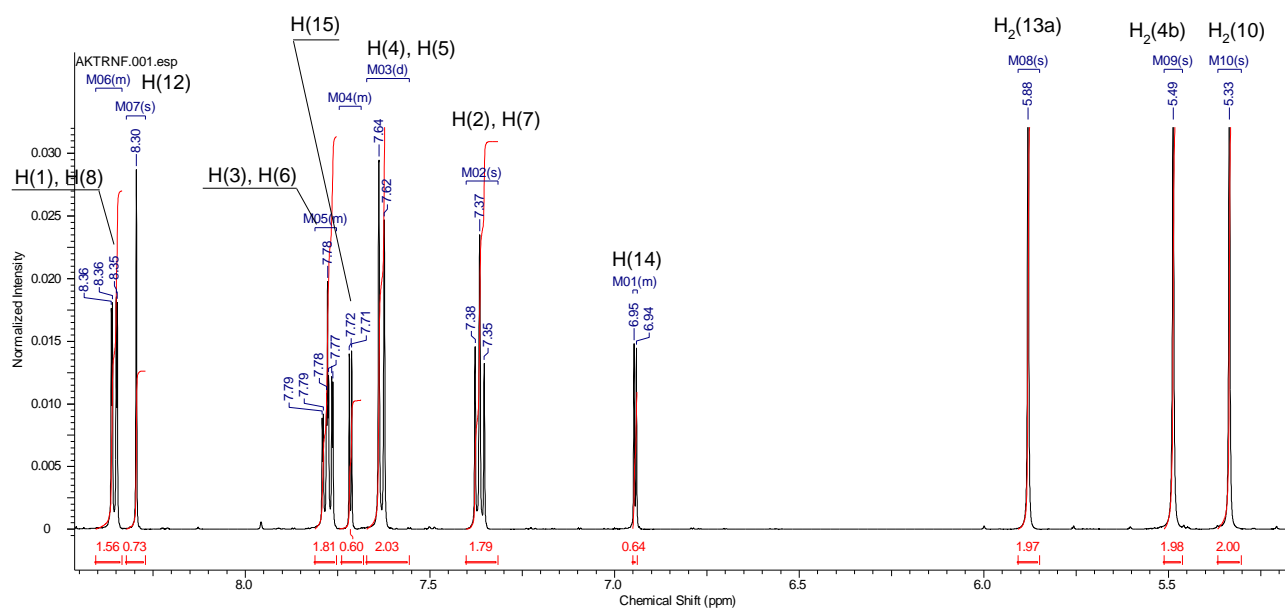


Рис. 1– Фрагмент ЯМР ^1H 600 МГц спектра соединения **83**

2.6 Синтез производных акридона содержащих изоксазолиновый фрагмент

Наиболее активным центром для модификации в молекуле акридона является атом азота. Он достаточно легко алкилируется в среде Na/DMF. Из этого следуют два возможных варианта получения целевых продуктов: это введение готовых фармакофорных групп в молекулу акридона или введение заместителей с реакционноспособными группами и дальнейшая модификация соединения. В первом способе преимуществами будут простота исполнения метода, однако к недостаткам следует отнести ограниченное число возможных комбинаций соединений, а также чувствительность некоторых фармакофоров к гидриду натрия. Во втором случае возможно построение огромного числа потенциальных биологически активных соединений, но каждая дополнительная стадия приводит к уменьшению выхода целевого продукта. Поэтому необходимо подобрать такие синтетические методы, которые позволили эффективно построить целевую молекулу с заданными фармакофорными группами.

Известно большое количество фармакофорных групп, потенциально способных обладать биологической активностью, однако стоит учитывать сложность их синтеза и совместимость с молекулой акридона для получения нужного биологического эффекта. В качестве циклической фармакофорной

группы, подходящей для синтеза соединений, обладающих антибактериальными свойствами, может быть использован изоксазолиновый фрагмент. Этот цикл легко синтезируется, а многие производные этого ряда обладают антибактериальной активностью [202].

На практике используется несколько способов синтеза изоксазолинового цикла, например взаимодействием нитроалканов с алкенами в присутствии основания [203], однако ограниченное число нитропроизводных и низкие выходы мешают распространению этого метода. По другому способу оксимы **96** хлорируют, затем при помощи основания *in situ* получают реакционноспособный нитрилоксид **97** [204], который легко вступает в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с алкенами **98** (схема 32). При этом выходы изоксазолинов **99** достаточно высокие и имеется широкий выбор альдегидов, из которых синтезируют оксимы.

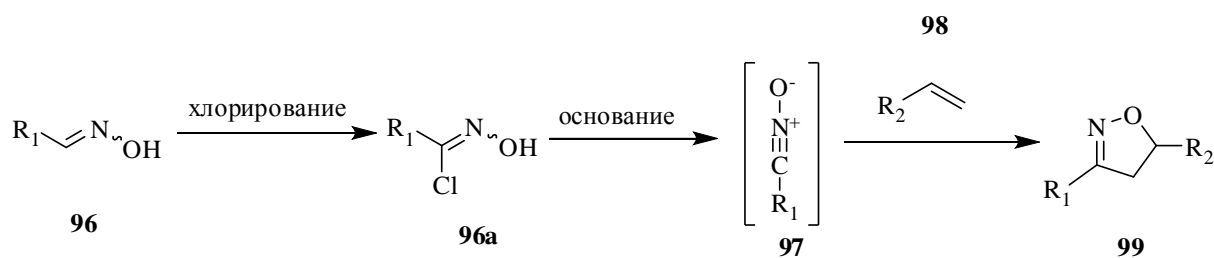


Схема 32

В качестве билдинг-блока, несущего алкеновую группу, химиками широко используется аллилбромид, который применяется в качестве алкилирующего реагента. Алкилированием аллилбромидом акридонов **100-101** нами были получены соответствующие N-аллилакридоны **104-106**. Стоит отметить, что аллилакридоны **104-106** хорошо растворимы в этаноле и дихлорметане в отличие от исходного акридона.

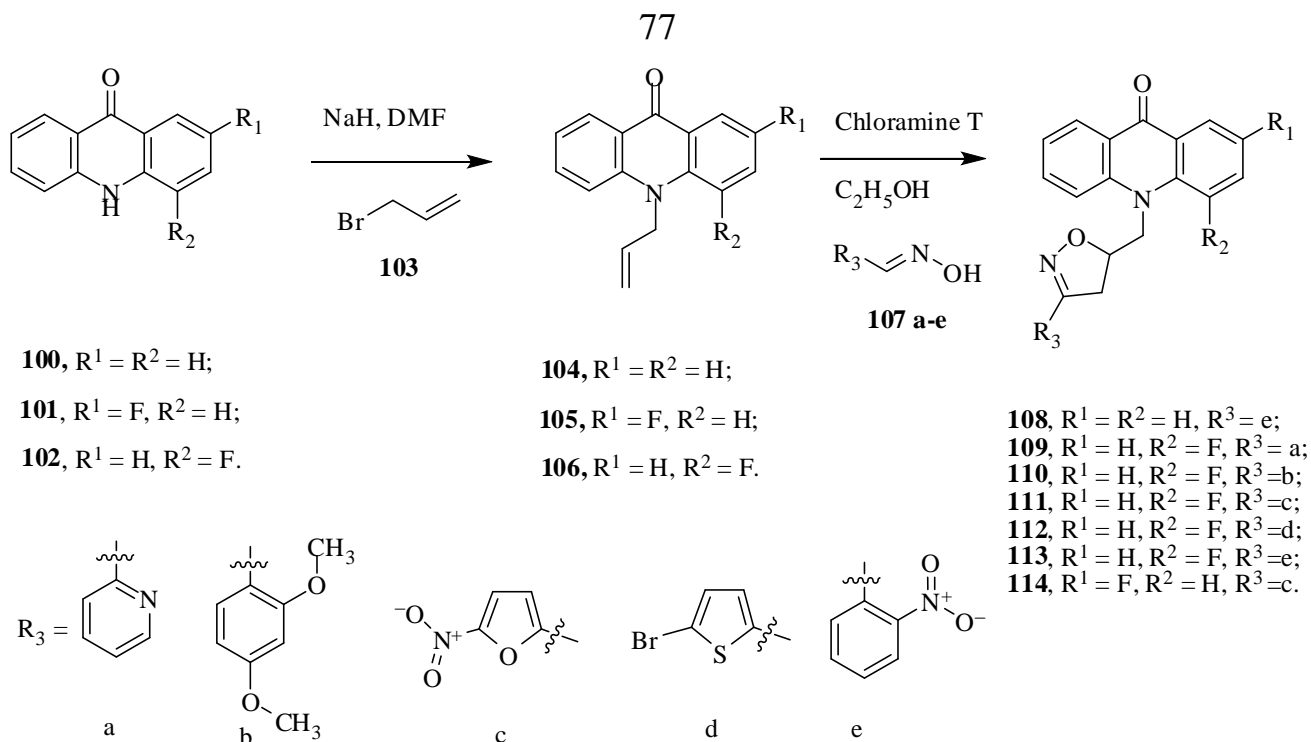


Схема 33

Для проведения реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения в качестве хлорирующих агентов были исследованы гипохлорит натрия, N-хлорсукцинимид, хлорамин-Т. Использование первых двух агентов дало низкую конверсию исходного аллилакридона. Использование хлорамина-Т в кипящем этаноле позволило полностью перевести исходные аллилакридоны в целевые продукты **108-114** (схема 33). При этом не было необходимости добавлять основание, что упростило технологию процесса.

В ЯМР ^1H спектре полученных аллилакридонов следует выделить сигналы алифатических протонов. Например для соединения **106** сигналы протонов $\text{H}_2(10)$ наблюдаются в виде мультиплета при δ 4.96–5.04 м.д., в более слабое поле смещен сигнал протонов $\text{H}_2(11)$ δ 5.25–5.40 м.д., а сигнал протона $\text{H}(10\text{a})$ находится в области δ 6.21–6.31 м.д. Сигналы ароматических протонов находятся в области δ 7.18–8.49 м.д. В ЯМР спектре соединения **111** (рис.2) наблюдается другая картина расположения сигнала протонов: сигналы протонов $\text{H}_2(11)$ наблюдаются при δ 3.36–3.72 м.д., сигналы протонов $\text{H}_2(10)$ при δ 4.78–5.01 м.д., $\text{H}(10\text{a})$ δ 5.24–5.21 м.д., при этом в ароматической области появляются сигналы протонов нитрофуранового цикла в виде дублетов с δ 7.31 м.д. и δ 7.84 м.д. и имеют $J = 3.8$.

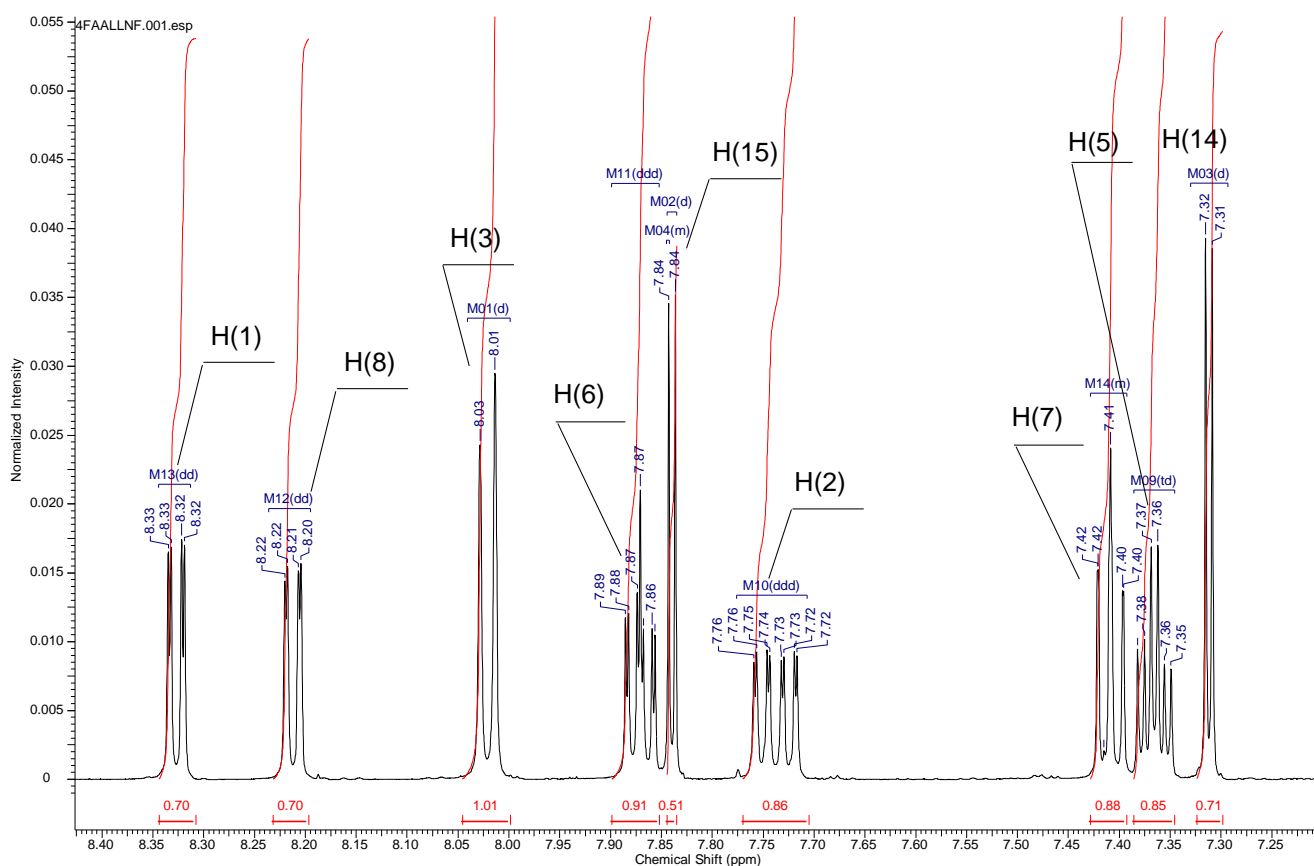


Рис. 2– Фрагмент ЯМР ^1H 600 МГц спектра соединения **111**

Таким образом, мы разработали простой метод синтеза арилзамещенных изоксазолил-акридонов, включающий стадии алкилирования акридона и 1,3-диполярного циклоприсоединения. Также стоит отметить хорошие выходы и чистоту целевых продуктов, получаемых непосредственно из реакции.

2.7 Исследование биологической активности синтезированных соединений

Испытания на антимикробную активность проводились на кафедре микробиологии КГМУ к.м.н. Климовой Л.Г. по методике [214]. В качестве эталонов мы использовали антимикробный препарат акридинового ряда риванол, фурацилин. Результаты представлены в таблице 4.

Соединение **14a** показало активность, сопоставимую с риванолом только по бактериям *B.subtilis*, активность по другим видам бактерий оказалась меньшей. Соединение **19c** показало меньшую активность, чем риванол по всем тестируемым штаммам микроорганизмов (схема 34).

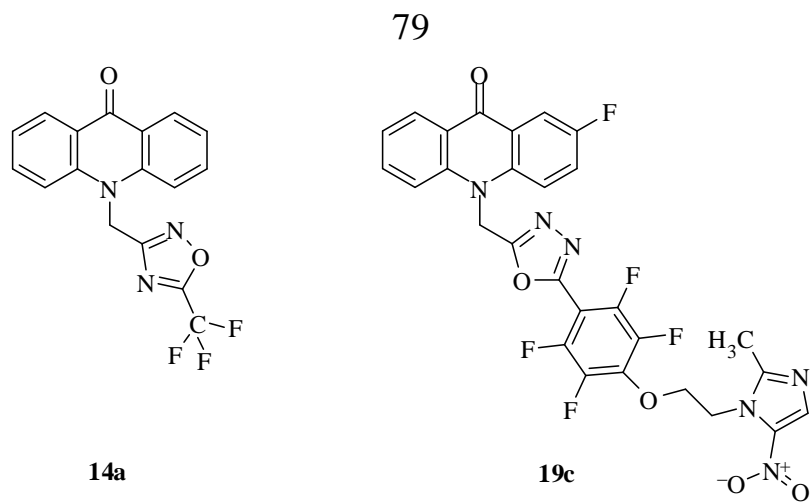


Схема 34

Среди пиперазин амидов АУК только соединение **24** (схема 35) показало более высокую активность, чем стандарт только по штамму *B.subtilis* (на 12%).

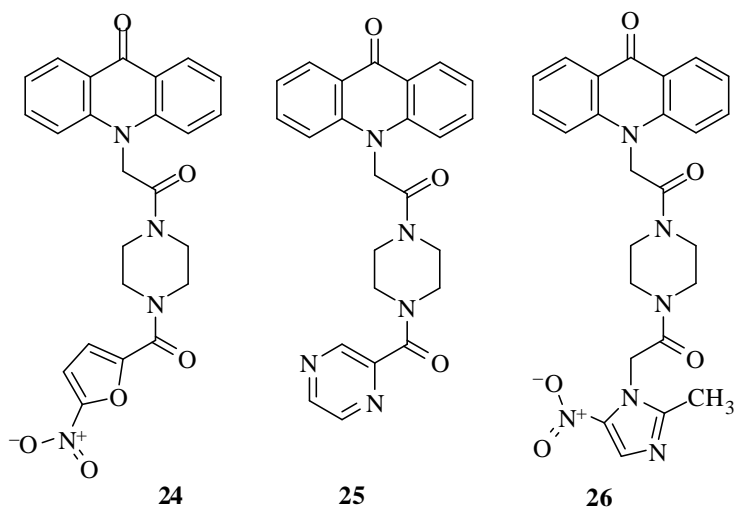


Схема 35

Производное АУК **35** (схема 36), содержащее этилендиаминовый фрагмент и остаток изоникотиновой кислоты, также продемонстрировало меньшую противомикробную активность, чем риванол. Соединение **36** показало активность, немного превосходящую риванол к штаммам *B.subtilis* и *C.albicans*.

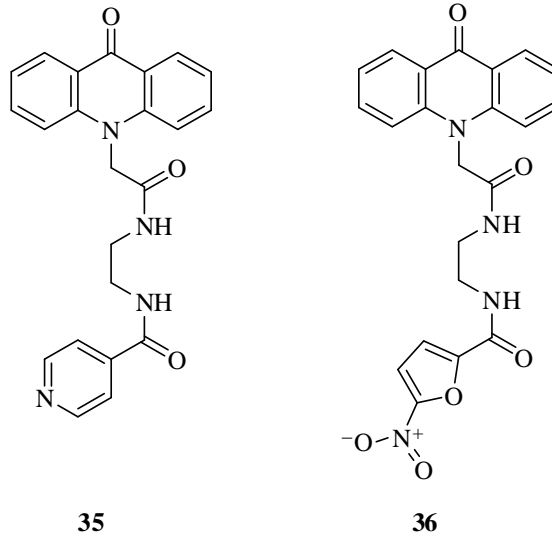


Схема 36

Соединение **38** (схема 37) показало более высокую противомикробную активность, чем риванол к штаммам *E. coli* (на 62%), *Ps. aeruginosa* (на 30%), *Pr.vulgaris* (на 40%), *S. Aureus* (на 22%), *B.subtilis* (на 83%), *C.albicans* (на 46%). Соединение **39** показало значимую активность относительно риванола к штаммам *Ps. aeruginosa* (на 28%) и *C.albicans* (на 42%).

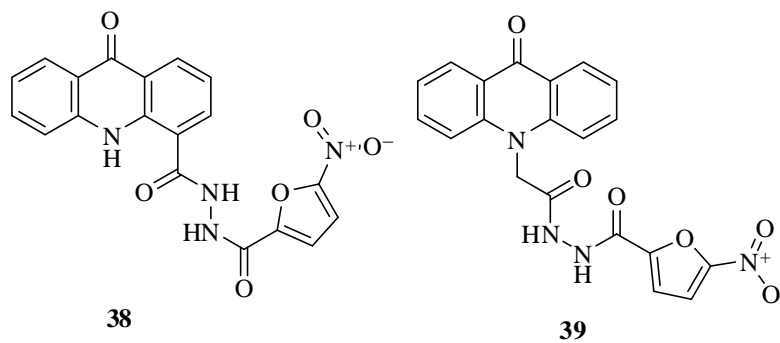


Схема 37

Соединение **40** (схема 38) эффективнее риванола по отношению к *Pr.vulgaris* (на 13%), *B.subtilis* (на 63%), *C.albicans* (на 83%) имеет такую же активность к штамму *E. coli*. Также это соединение более активно, чем метронидазол к штаммам *E. coli* (на 33%), *B.subtilis* (на 63%), *C.albicans* (на 10%). Помимо этого соединение **40** более активно чем ранее синтезированный его аналог, имеющий сложноэфирную связь вместо амидной, по отношению к штаммам *B.subtilis* и *C.albicans*. Аналогичное соединение на основе 9-КА **43** показало большую активность, чем риванол к штаммам *Ps. aeruginosa*, *B.subtilis*,

C.albicans и более активно, чем метронидазол к штамму *E. coli* (на 16%) и *B.subtilis*.

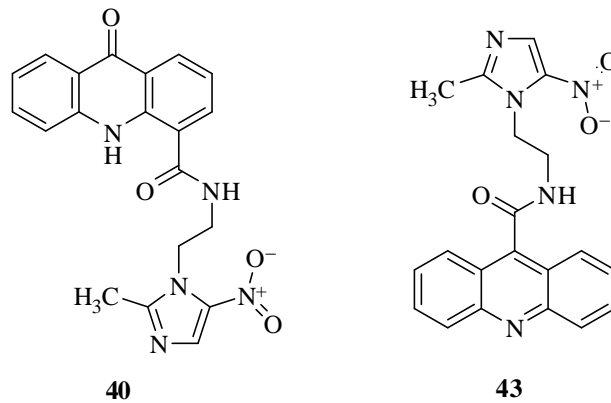


Схема 38

Исследование антимикробной активности производных акридинкарбоновых кислот **41**, **42**, **44** (схема 39) показало, что соединение **41** активнее, чем риванол, по отношению к штаммам *E. coli* (на 31%), *B.subtilis* (на 60%), *C.albicans* (на 66%). Соединение **42**, показало активность, сопоставимую по штамму *E. coli*, и более высокую к штамму *C.albicans* (на 43%), по сравнению с риванолом. Соединение **44** активнее, чем риванол, по отношению к штаммам *B.subtilis* (на 26%), *C.albicans* (на 43%).

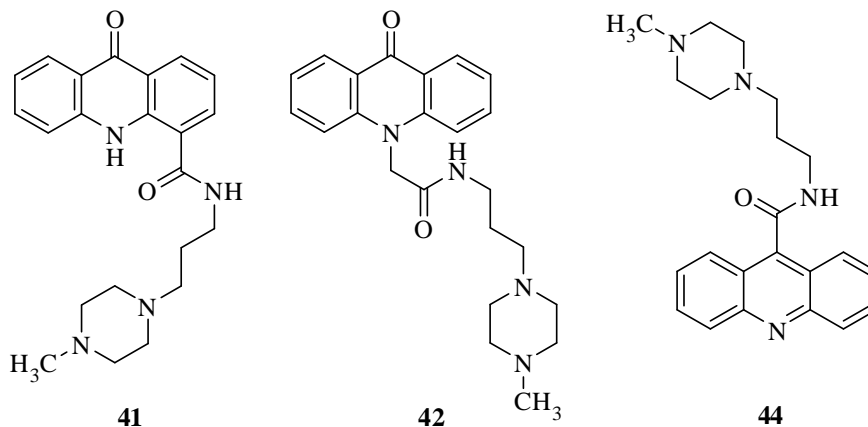


Схема 39

Соединение **52** (схема 40), несмотря на наличие нитрофуранового фрагмента и четвертичного атома азота, показало активность такую же, как риванол только по отношению к штамму *B.subtilis*. Соединение **51**, где вместо нитрофуранового фрагмента используется сложноэфирная группа, продемонстрировало еще меньшую активность.

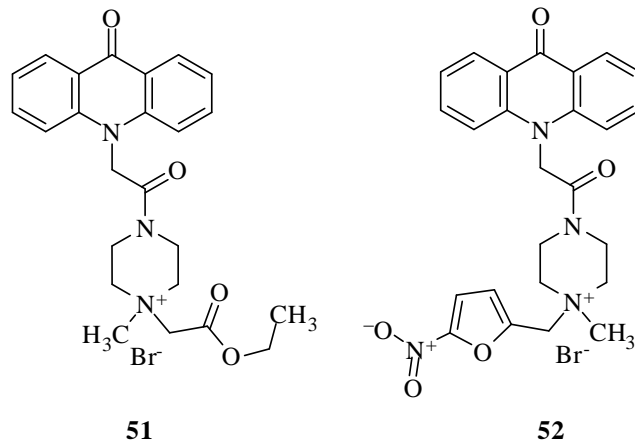


Схема 40

Соединение **42** (схема 41), не содержащее четвертичного азота, показало активность больше (на 20%), чем риванол, по отношению к штамму *B.subtilis*. Соединение **78** (структурный аналог **52**) АУК индолхиноксалина показало противомикробную активность на уровне риванола по штаммам *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *S. Aureus*, *B.subtilis*, *C.albicans*. Замена акридонового кольца на индолхинаксолиновый фрагмент не значительно влияет на антибактериальную активность.

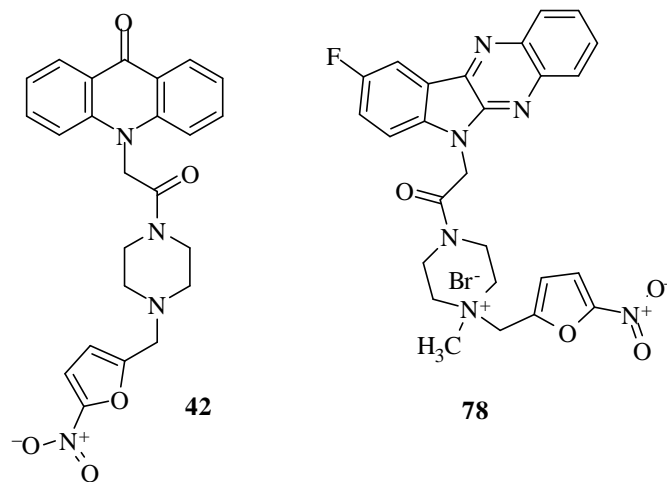


Схема 41

Соединение **58** (схема 42) показало активность, сопоставимую с риванолом, только по отношению к штамму *B.subtilis*. Аналогичное производное 4-КА **47** показало более высокую активность, чем риванол по отношению к штаммам *E. coli* (на 37%), *Pr.vulgaris* (на 23%), *B.subtilis* (на 30%), *C.albicans* (на 33%). Замена нитрофуранового фрагмента на нитротииофеновый привела к уменьшению противомикробных свойств соединения **48**; только по отношению к штамму

C.albicans у него обнаружилась активность такая же, как у соединения **47**. Соединение **49** показывает активность, превосходящую риванол только по отношению к штамму *C.albicans* (на 26%).

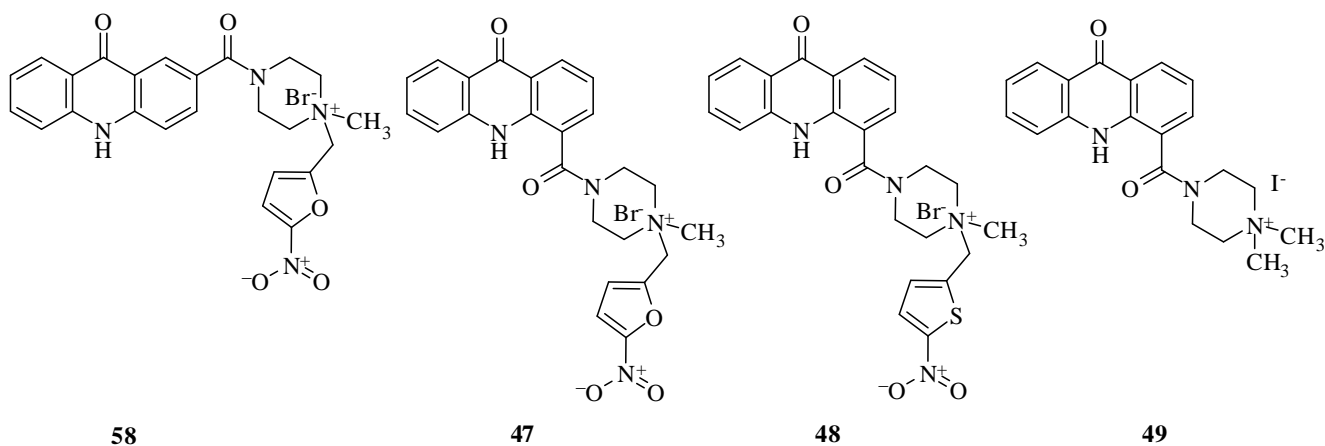


Схема 42

Производные тетрагидроакридина и акридина **71**, **72** (схема 43) показали активность меньшую, чем стандартный препарат.

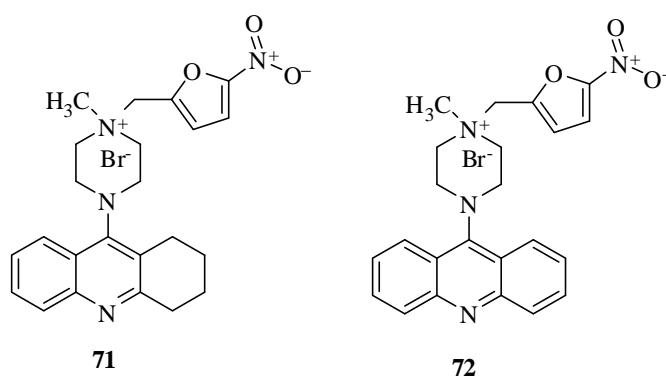


Схема 43

Производные 9-КА **23**, **55** (схема 44) показали более высокую активность, чем риванол, только к штамму *B.subtilis* (на 67% и 87%) и сопоставимую по отношению к *C.albicans*.

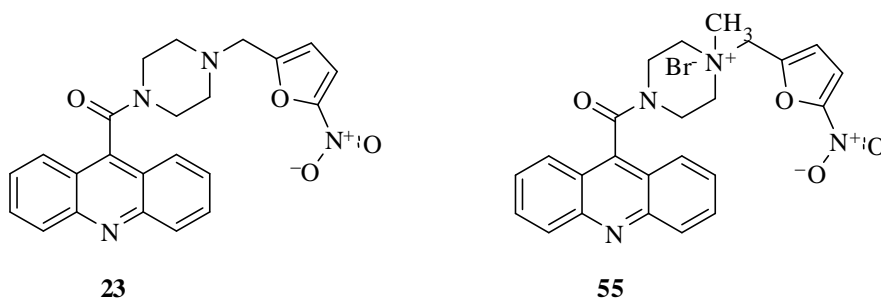
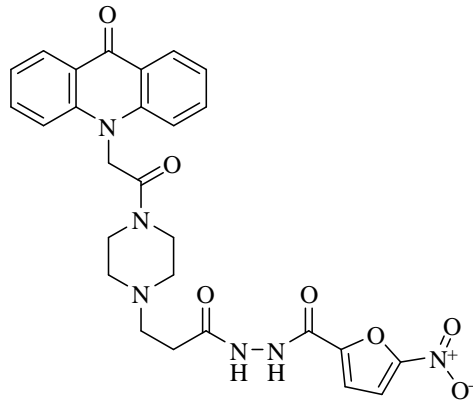


Схема 44

Соединение **33** (схема 45) по всем параметрам оказалось менее активно, чем риванол.



33

Схема 45

Соединения 4-КА **61-63**, **65** (схема 46) проявляют более высокую активность к штамм *B.subtilis*, *C.albicans* чем риванол. При этом соединение **61** показало высокую активность относительно риванола к *B.subtilis* (на 86%), а к штамму *C.albicans* на 26% и такую же к штамму *S. aureus*. Соединение **62** содержащее пиперидиновый цикл менее активно, чем соединение **61** содержащее пирролидиновый фрагмент, но активнее риванола по отношению к штаммам *B.subtilis* (на 66%), *C.albicans* (на 20%) и имеет такую же активность по отношению к штамм *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Pr.vulgaris*, *S. aureus*. Отсутствие этиленового мостика между акридоновым фрагментом и пиперидиновым циклом практически не сказывается на активности соединения **65** (антимикробная активность **61** и **62** практически одинакова). Соединение **63**, не содержащее нитрофуранового фрагмента, оказалось в целом менее активным, чем соединение **62**, но активнее риванола по отношению к штамму *B.subtilis* (на 20%) и такую же активность как риванол к штамму *S. aureus*.

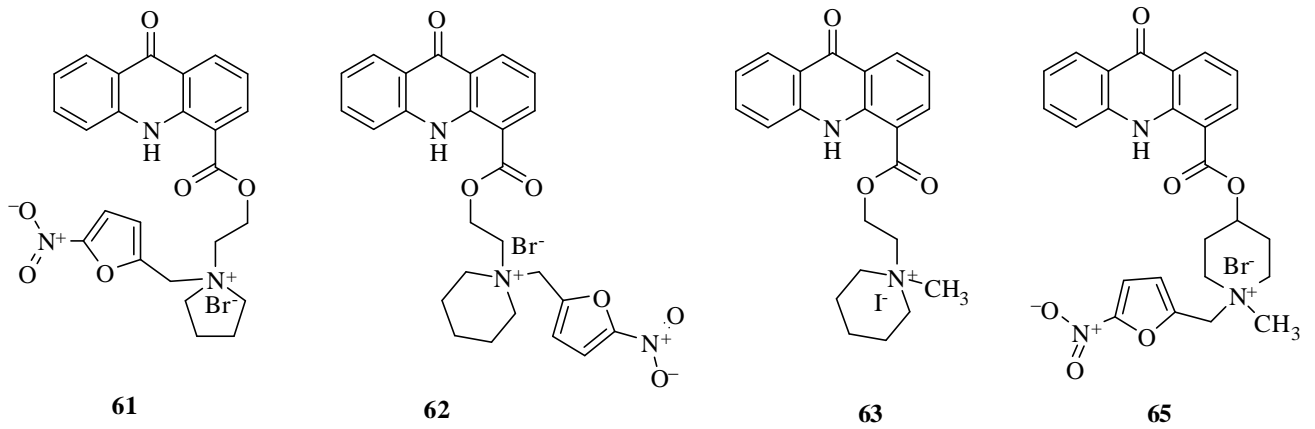


Схема 46

Также были исследованы на противомикробную активность соединения с кватернизованным пиридиновым фрагментом **69**, **70** (схема 47).

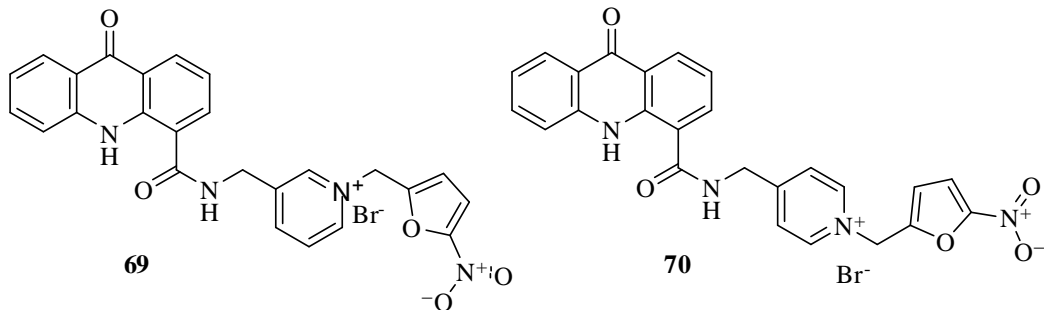


Схема 47

При этом соединение **69** проявило активность, близкую к активности риванола по отношению к штаммам *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Pr. vulgaris*, и оказалось более активным, чем риванол по отношению к штаммам *S. Aureus* (на 27%), *B. subtilis* (на 80%), *C. albicans* (на 46%). Соединение **70** показало большую активность, чем риванол по отношению к штаммам *E. coli* (на 27%), *B. subtilis* (на 33%), и такую же активность по отношению к штаммам *S. Aureus* и *C. albicans*. Эти производные проявляют более высокую активность, чем риванол и соединение **69** более активно, чем соединение **70**.

Производное АУК **83** (схема 48), содержащее триазольный и нитрофурановый фрагменты, показало высокую противомикробную активность относительно риванола к штаммам *E. coli* (на 117%), *Pr. vulgaris* (на 33%), *S. Aureus* (на 55%), *B. subtilis* (на 55%), однако неактивно к *C. albicans*. Аналогичное соединение на основе 4-КА показало значимую активность только к штамму *B. subtilis* (на 46%). Следует отметить, что ранее синтезированное соединение

[208], не содержащее 1,2,3-триазольного фрагмента проявляет значительно меньшую активность как по сравнению с соединением **83**, так и по сравнению с риванолом. Аналогичное соединение на основе 4-КА **91** показало значимую активность только к штамму *B.subtilis* (на 46%). Производные АУК, содержащие нитробензильный **81** и нитроимидазольный фрагменты **84**, показали меньшую активность, чем риванол по всем тест штаммам микроорганизмов.

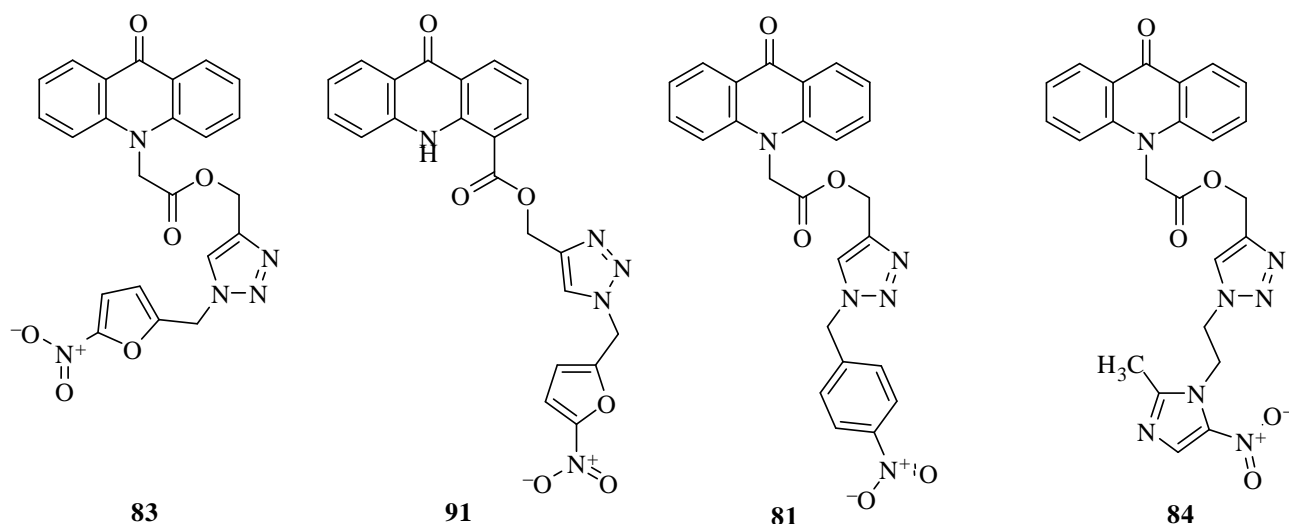


Схема 48

Среди изоксазолиновых производных акридон для испытаний были выбраны соединения, содержащие нитрофурановый, пиридиновый и 2,4-диметоксифенильный фрагменты (соединения **108**, **109**, **111**, **114**) (схема 49). Установлено, что соединения **111**, **114**, содержащие нитрофурановый фрагмент, проявляют высокую антимикробную активность, превосходящую эталонные препараты. Так, по сравнению с риванолом активность полученных соединений выше, по отношению к штаммам *E. coli* (на 130% и 150%), по отношению к штамму *Ps. aeruginosa* (на 96% и 80%), по отношению к штамму *Pr.vulgaris* (на 160% и 110%), по отношению к штамму *S. Aureus* (на 95% и 110%), *B.subtilis* (на 146% и 210%). Особо следует подчеркнуть активность к *C.albicans* (на 226% и 270%).

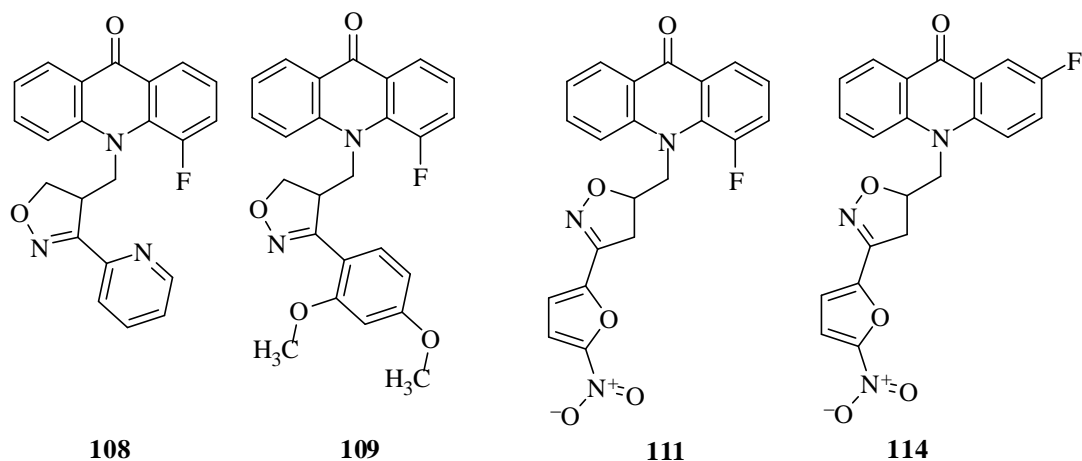


Схема 49

Соединения **108**, **109**, показали результат, незначительно превосходящий стандарт только по штамму *Ps. aeruginosa*.

Таким образом, можно сделать выводы, что высокую противомикробную активность проявляют, прежде всего, производные акридона, содержащие в молекуле изоксалиновый и нитрофурановый фрагменты. Замена нитрофуранового цикла на другие ароматические циклы приводит к снижению активности.

Среди производных акридонкарбоновых кислот, содержащих четвертичную аммонийную группу, наряду с другими гетероциклами, наибольшую активность проявляют производные 4-КА, содержащие нитрофурановый фрагмент.

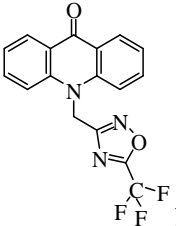
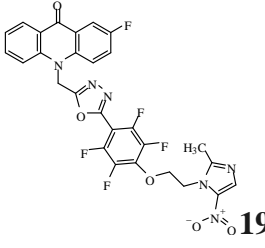
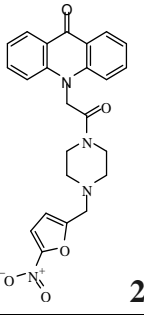
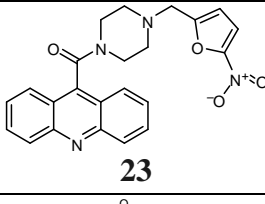
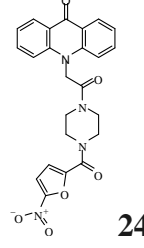
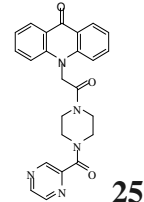
Соединения, содержащие сульфамидную группу **28-30** и полифторсодержащие акридоны, содержащие фрагмент оксадиазола, показали низкую противомикробную активность.

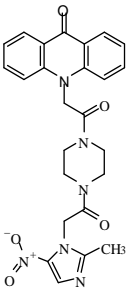
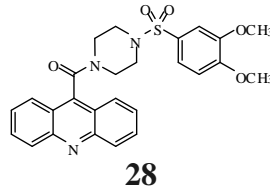
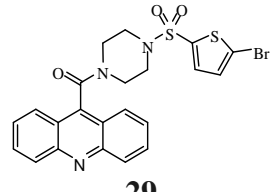
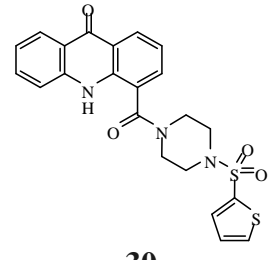
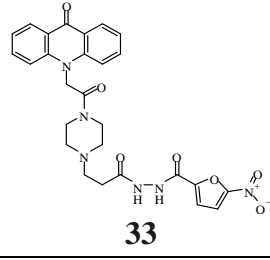
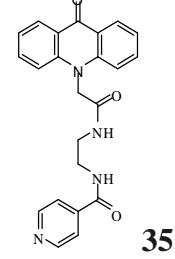
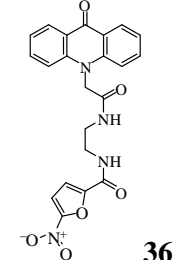
В ряду эфиров акридон карбоновых кислот, содержащих триазольный фрагмент, наиболее высокую активность показывает производное АУК **83** содержащее и 5-нитрофурановый фрагмент.

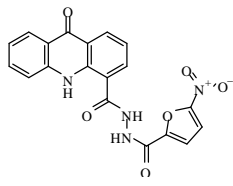
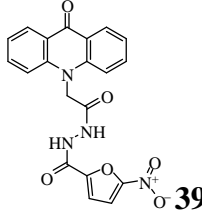
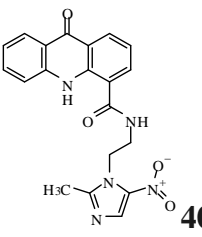
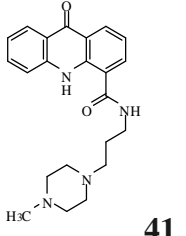
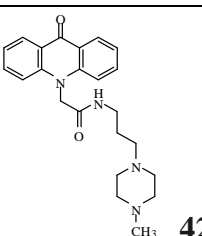
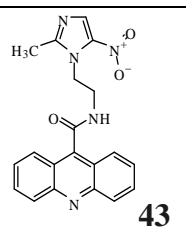
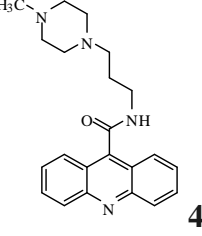
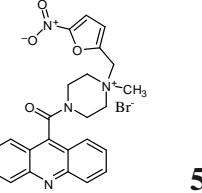
В целом, наибольшую активность показали соединения, содержащие 5-нитрофурановый фрагмент.

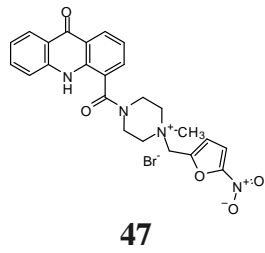
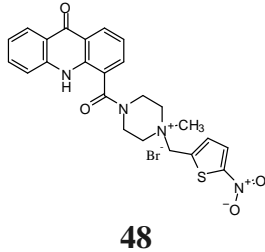
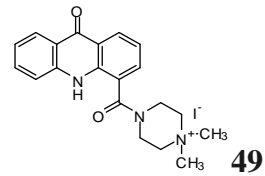
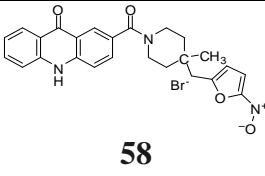
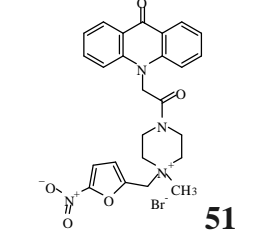
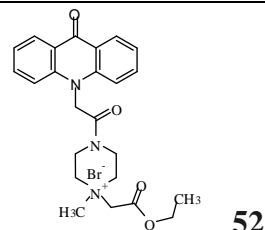
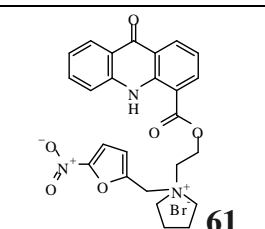
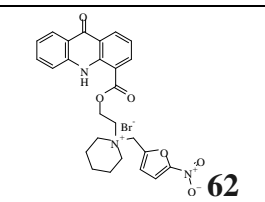
Производные акридина и тетрагидроакридина не обладают антибактериальной активностью в отличие от производных акридонкарбоновых кислот.

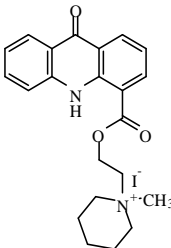
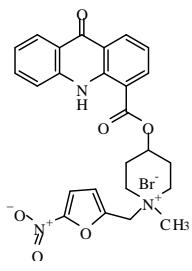
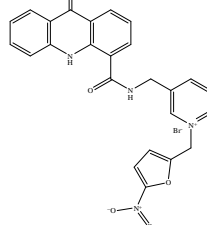
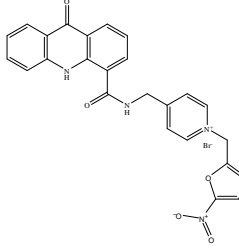
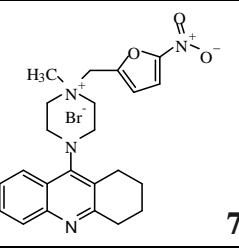
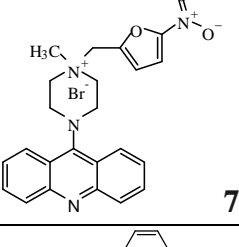
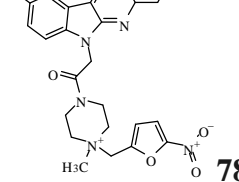
Таблица 4 Противомикробная активность синтезированных соединений в условиях *in vitro*.

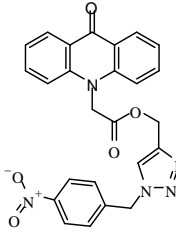
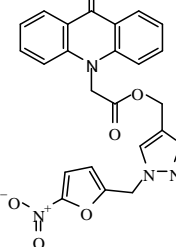
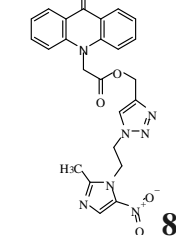
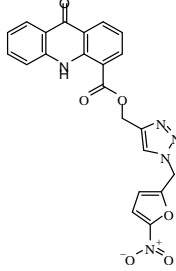
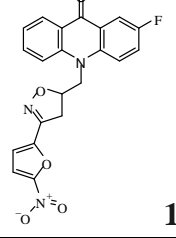
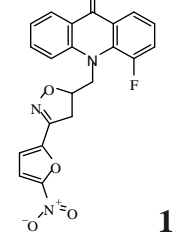
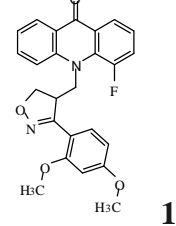
Вещество	С, %	<i>E. coli</i> (ATCC 25922)	<i>P. aeruginosa</i> (ATCC 27853)	<i>P. vulgaris</i> (ATCC 4636)	<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)	<i>B. subtilis</i> (ATCC 6633)	<i>C. albicans</i> (NCTC 2625)
		Зона задержки роста, мм					
1	2	3	4	5	6	7	8
 14a	1	10.2±0.5	10±0.5	13±0.5	15±0.5	16±0.5	11±0.5
	2	10.1±0.5	8.1±0.5	10±0.5	9±0.5	18±0.5	13±0.5
 19	1	12.1±0.5	13.0±0.5	11.1±0.5	10.0±0.5	10.1±0.5	10.2±0.5
	2	10.1±0.5	10.0±0.5	12.1±0.5	11.0±0.5	10.0±0.5	12.0±0.5
 22	1	14.2±0.5	9.1±0.5	10.2±0.5	8.5±0.5	17.5±0.5	11±0.5
	2	12.1±0.5	8.5±0.5	10.5±0.5	9.5±0.5	18.5±1.5	13.5±0.5
 23	1	9.5±0.5	10.5±0.5	9.5±0.5	16.5±0.5	25.5±0.5	15.5±0.5
	2	11.5±0.5	12.5±0.5	9.5±0.5	17.5±0.5	25.5±0.5	15.5±0.5
 24	1	14.5±0.5	12.5±0.5	12±0.5	11.5±0.5	16±0.5	10.5±0.5
	2	9.5±0.5	9.1±0.5	12.5±0.5	12.5±0.5	18.5±0.5	11.5±0.5
 25	1	10.5±0.5	12.5±0.5	13±0.5	13±0.5	13.5±0.5	11.5±0.5
	2	10.5±0.5	13.5±0.5	9.5±0.5	11.5±0.5	10,1±0.5	12.5±0.5

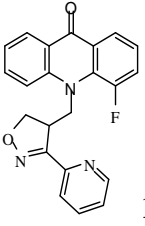
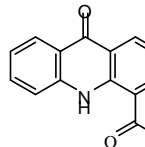
1	2	3	4	5	6	7	8
 26	1	10.5±0.5	12.5±0.5	12.5±0.5	12.5±0.5	13.5±0.5	11.5±0.5
	2	10.5±0.5	13.1±1.1	9.5±0.5	11.5±0.5	10.1±0.5	12.5±0.5
 28	1	9.5±0.5	10.5±0.5	8.5±0.5	8.5±0.5	9.5±0.5	8.5±0.5
	2	11.5±0.5	11.5±0.5	11.5±0.5	8.5±0.5	11.5±1.5	8.5±0.5
 29	1	11.5±0.5	10.5±0.5	10.5±0.5	8.5±0.5	9.5±0.5	8.5±0.5
	2	13.5±1.5	10.5±0.5	11.5±0.5	8.5±0.5	11.5±1.5	8.5±0.5
 30	1	9.5±0.5	9.5±0.5	9.5±0.5	10.5±0.5	9.5±0.5	8.5±0.5
	2	14.5±0.5	11.5±0.5	14.5±0.5	10.5±0.5	13.5±1.5	15.5±0.5
 33	1	14.5±0.5	10.5±0.5	13.5±0.5	15.5±0.5	14.5±0.5	12.5±0.5
	2	11.5±0.5	11.5±0.5	14.5±0.5	12.5±0.5	13.5±0.5	14.5±0.5
 35	1	11.5±0.5	13.2±0.5	13.2±0.5	14.2±0.5	10.5±0.5	12.1±0.5
	2	9.5±0.5	12.5±0.5	9.5±0.5	9.5±0.5	10.1±0.5	10.1±0.5
 36	1	11.5±0.5	11.5±0.5	12.5±0.5	12.5±0.5	17.5±0.5	15.5±0.5
	2	12.5±0.5	10.5±0.5	11.5±0.5	10.5±0.5	15.5±0.5	17.5±1.5

1	2	3	4	5	6	7	8
 38	1	22.5±0.5	15.1±0.5	19.1±0.5	23.5±0.5	24.5±0.5	21.5±0.5
	2	23.5±0.5	19.5±0.5	21.2±0.5	24.5±0.5	27.5±0.5	23.5±1.5
 39	1	10.5±0.5	15.5±0.5	8.5±0.5	15.5±0.5	9.5±0.5	18.5±0.5
	2	10.5±0.5	18.5±0.5	14.5±0.5	15.5±0.5	10.5±0.5	21.5±0.5
 40	1	14.5±0.5	9.5±0.5	12.5±0.5	15.5±0.5	28.5±1.5	29.5±0.5
	2	16.5±0.5	10.5±0.5	16.5±0.5	16.5±0.5	24.5±1.5	27.5±1.5
 41	1	13.5±0.5	11.5±1.5	10.5±0.5	16.5±0.5	20.5±0.5	24.5±0.5
	2	19.5±0.5	11.5±1.5	12.5±0.5	18.5±0.5	24.5±0.5	25.5±0.5
 42	1	12.5	9.5±0.5	8.5±0.5	10.5±0.5	11.0±0.5	25.5±0.5
	2	14.5±0.5	11.5±0.5	9.5±0.5	11.5±0.5	12.5±0.5	26.5±0.5
 43	1	11.5±1.5	15.5±0.5	11.5±0.5	14.5±0.5	20.5±0.5	20.5±0.5
	2	14.5±0.5	16.5±1.5	10.5±0.5	10.5±0.5	16.5±0.5	18.5±0.5
 44	1	14.5±0.5	11.5±0.5	10.5±0.5	14.5±0.5	20.5±1.5	18.5±0.5
	2	12.5±0.5	13.5±0.5	9.5±0.5	19.5±1.5	19.5±0.5	21.5±1.5
 55	1	11.5±0.5	8.5±0.5	8.5±0.5	16.5±1.5	21.5±1.5	14.5±0.5
	2	14.5±0.5	10.5±0.5	10.5±0.5	18.5±1.5	28.5±1.5	15.5±0.5

1	2	3	4	5	6	7	8
 47	1	15.5±0.5	14.5±0.5	15.2±0.5	17.2±0.5	18.1±0.5	16.1±0.5
	2	20.1±1.1	11.5±1.1	18.5±1.5	20.1±1.1	19.5±1.5	20.1±1.3
 48	1	13.5±0.5	8.5±0.5	8.5±0.5	10.5±0.5	13.5±1.5	20±0.5
	2	13.5±1.5	10.5±0.5	9.5±0.5	12.5±0.5	15.5±0.5	20.5±0.5
 49	1	10.5±1.5	14.5±0.5	10.5±0.5	12.5±0.5	16.5±0.5	16.5±0.5
	2	9.5±0.5	13.5±0.5	11.5±0.5	10.5±0.5	14.5±0.5	19.5±0.5
 58	1	9.5±0.5	9.5±0.5	13±0.5	14.5±0.5	15.5±0.5	11.2±0.5
	2	10.1±0.5	8.5±0.5	9.5±0.5	8.5±0.5	17.5±1.1	13.1±1.2
 51	1	10.5±0.5	19.5±0.5	11.5±0.5	11.5±0.5	12.5±0.5	13.2±0.5
	2	10.5±0.5	13.5±0.5	13.1±0.5	12.5±0.5	15.1±0.5	12.5±0.5
 52	1	10±0.5	10.5±0.5	9.5±0.5	10.1±0.5	10.5±0.5	12.1±0.5
	2	11.5±0.5	11.5±0.5	10.5±0.5	9.2±0.5	8.5±0.5	11.5±0.5
 61	1	8.5±0.5	10.5±0.5	10.5±0.5	18.5±0.5	26.5±0.5	14.5±0.5
	2	9.5±0.5	9.5±0.5	10.5±0.5	19.5±0.5	28.5±0.5	19.5±0.5
 62	1	12.5±0.5	13.5±0.5	13.5±0.5	19.5±0.5	24.5±0.5	15.5±0.5
	2	15.5±0.5	16.5±0.5	13.5±0.5	21.5±0.5	25.5±0.5	18.5±1.5

1	2	3	4	5	6	7	8
 63	1	9.5±0.5	13.5±0.5	9.5±0.5	14.5±0.5	14.5±0.5	23.5±1.5
	2	13.5±0.5	10.5±0.5	10.5±0.5	16.5±0.5	18.5±0.5	16.5±0.5
 65	1	11.5±0.5	9.5±0.5	10.5±0.5	15.5±0.5	20.5±0.5	13.5±1.5
	2	11.5±0.5	9.5±0.5	11.5±0.5	21.5±1.5	24.5±0.5	19.5±0.5
 69	1	11.5±0.5	12.5±0.5	14.5±0.5	25.5±0.5	25±0.5	19.5±0.5
	2	13.5±0.5	14.5±0.5	16.5±0.5	25.5±0.5	27.5±0.5	22.5±0.5
 70	1	15.5±0.5	12.5±1.5	10.5±0.5	22.5±0.5	18.5±0.5	17.5±0.5
	2	18.5±1.5	13.5±0.5	11.5±0.5	21.5±1.5	20.5±0.5	15.5±0.5
 71	1	12.5±0.5	15.5±0.5	10.5±0.5	12.5±0.5	14.5±0.5	14±1
	2	14.5±1.5	16.5±1.5	11.5±0.5	18.5±0.5	15.5±0.5	14.5±1.5
 72	1	8.5±0.5	12.5±0.5	10.5±0.5	14.5±0.5	11.5±1.5	15.5±0.5
	2	10.5±0.5	14.5±0.5	10.5±0.5	17.5±0.5	13.5±0.5	16.5±0.5
 78	1	12.5±0.5	10.5±0.5	11.5±0.5	12.5±0.5	15±0.5	15.5±0.5
	2	16.5±1.5	14.5±1.5	10.5±0.5	14.5±0.5	17.5±0.5	16.1±0.5

1	2	3	4	5	6	7	8
 81	1	8.5±0.5	8.5±0.5	10.5±0.5	8.5±0.5	12.5±0.5	8.5±0.5
	2	9.5±0.5	10.5±0.5	11.5±0.5	9.5±0.5	13.5±0.5	9.5±0.5
 83	1	32.5±0.5	16.5±0.5	23.5±0.5	33.5±0.5	33.5±0.5	8.5±0.5
	2	31.5±0.5	13.5±0.5	20.5±0.5	31.5±0.5	31.5±0.5	9.5±0.5
 84	1	8.5±0.5	8.5±0.5	8.5±0.5	8.5±0.5	14.5±0.5	12.5±0.5
	2	8.5±0.5	9.5±0.5	8.5±0.5	8.5±0.5	10.5±0.5	14.5±0.5
 91	1	12.5±0.5	11.5±0.5	9.5±0.5	16.5±0.5	22.5±0.5	14.5±0.5
	2	12.5±0.5	10.5±0.5	8.5±0.5	15.5±0.5	22.5±0.5	16.5±0.5
 114	1	31.1±0.6	21.0±0.5	25.0±0.5	38.0±0.8	42.1±0.7	46.0±0.5
	2	36.5±0.7	27.2±0.6	31.1±0.6	42.1±0.5	47.1±0.5	55.5±0.5
 111	1	31.0±0.5	21.2±0.5	33.2±0.5	34.1±1	25.5±0.5	43.1±1
	2	34.2±1	29.5±0.5	39.1±1	39.2±1	37.0±0.5	49.1±1
 109	1	13.0±0.5	13.0±0.7	13.1±0.6	10.2±0.5	8.1±0.5	12.5±0.5
	2	10.5±0.5	17.1±0.6	13.1±0.5	13.5±0.5	9.2±0.5	13.5±1.5

1	2	3	4	5	6	7	8
 108	1	14.1±0.5	14.1±0.5	14.0±0.5	10.2±0.5	8.0±0.5	12.1±0.5
	2	12.1±0.5	17.1±0.5	14.2±0.5	14.1±0.5	9.1±0.5	15.2±0.5
	1	11-10	9-8	12-11	9-8	8-7	11-10
	2	12-11	10-9	13-12	10-9	9-8	12-11
Метронидазол	1	11.5±0.4	20.1±0.7	14.0±0.4	22.0±0.7	14.5±0.4	20.3±0.6
	2	12.1±0.3	21.0±0.6	22.0±0.7	25.0±0.3	15.0±0.4	25.3±0.7
Риванол	1	12.7±0.4	12.0±1.1	12.5±0.8	17.0±1.0	14.3±0.9	13.5±0.5
	2	14.5±0.5	15.0±0.9	15.0±0.6	20.1±0.9	15.2±1.1	15.1±0.9
Фурацилин в ДМСО	1	25.4±0.5	8.5±0.5	27.7±0.5	29.5±0.5	31.1±0.8	14.5±0.5
	2	27.5±0.5	9.7±0.3	29.5±0.5	31±1.1	34.5±0.5	17±1.1
ДМСО		8,5±0,66	9,5±0,82	9.0±0,71	7,0±0,37	7,0±0,50	
Офлоксацин	0.4	33.5±0.5	20.2±1.1	28.1±1.2	27.5±0.5	31.1±1	

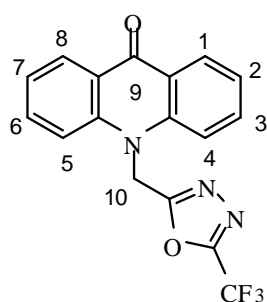
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Масс-спектры регистрировали на приборе «Thermo Scientific Dionex Ultimate 3000 с масс-спектрометрическим детектором LCQ Fleet» (ионизация в электроспрее (ESI), 70эВ). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C растворов анализируемых соединений в ДМСО- d_6 , м.д., J/Гц регистрировали на спектрометре «Bruker AM-600» при рабочей частоте 600.13 МГц, внутренний стандарт - Me_4Si . Элементный анализ выполняли на Thermo Element 2. Препаративную хроматографию осуществляли на приборе puriFlash 450, колонка 120 г., силикагель 15 мкм., элюент $\text{MeCl}_2 \rightarrow \text{MeCl}_2:\text{MeOH}-95:5$, скорость 50 мл/мин.

Общая методика синтеза соединений 10а-с, 11а-с

Гидразид акридонуксусной кислоты 0.00187 моль суспендируют в 5 мл ДМФА, добавляют 0.002 моль пиридина, затем 0.002 моль трифторуксусного ангидрида, или пентафторпропионового ангидрида или пентафторбензоил хлорида. Затем перемешивают 5 часов. По прохождении реакции гидразид растворяется. Затем смесь выливают в 50 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Полученный полупродукт перемешивают с 8 г ПФК (84 % P_2O_5) и нагревают 5 часов при 150 °С. Затем реакционную массу охлаждают и выливают в воду. Осадок фильтруют, сушат и очищают с помощью флэш-хроматографии.

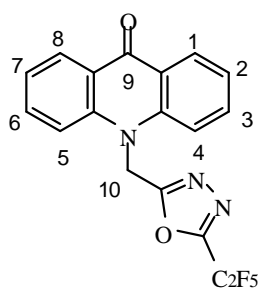
10-((5-(Трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акридин-9(10H)-он (10а)



Кристаллическое вещество бледно-желтого цвета. Выход: 70 %, т.пл. 260-261 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 345.2757 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 6.17 (с, 2H, C(10)H₂); 7.40 (ддд, H(2), H(7), $J = 7.93$, $J = 6.72$, $J = 1.03$); 7.81–7.85 (м, 2H, H(4), H(5)); 7.85–7.88 (м, 2H, H(3), H(6)); 8.38 (дд, 2H, H(1), H(8), $J = 8.13$, $J = 1.49$).

10-((5-(Перфторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акридин-9(10H)-он

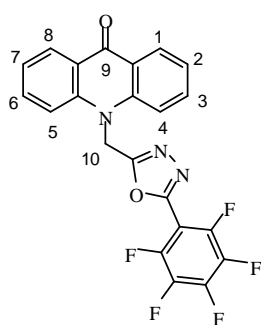
(10b)



Кристаллическое вещество желтого цвета. Выход: 63 %, т.пл. 177-178 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 395.2828 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 6.20 (с, 2H, $\text{H}_2(1a)$); 7.41 (ддд, H(2), H(7), $J = 7.9$, $J = 6.81$, $J = 0.97$); 7.82–7.85 (м, 2H, H(4), H(5)); 7.86–7.89 (м, 2H, H(3), H(6)); 8.38 (дд, 2H, H(1), H(8), $J = 8.01$, $J = 1.37$).

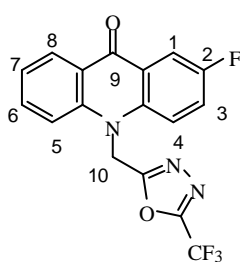
10-((5-(Перфторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акридин-9(10H)-он

10c)



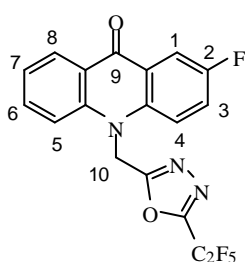
Кристаллическое вещество бледно-желтого цвета. Выход: 80 %, т.пл. 222-223 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 443.3256 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 6.25 (с, 2H, $\text{H}_2(1a)$); 7.40 (ддд, H(2), H(7), $J = 7.9$, $J = 6.92$, $J = 0.86$); 7.86 (ддд, H(4), H(5), $J = 8.73$, $J = 6.95$, $J = 1.72$); 7.91–7.95 (м, 2H, H(3), H(6)); 8.38 (дд, 2H, H(1), H(8), $J = 8.01$, $J = 1.6$). Спектр ^{19}F : 136.87 (с, F(1), F(5)); 148.24 (с, F(3)); 160.62 (с, F(2), F(4)).

2-Фтор-10-((5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акридин-9(10H)-он (11a)



Кристаллическое вещество желтого цвета. Выход: 67 %, т.пл. 263-264 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 363.2657 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 6.18 (с, 2H, $\text{H}_2(10)$); 7.41 (т, 1H, H(7), $J = 7.1$); 7.73–7.78 (м, 1H, H(3)); 7.82–7.90 (м, 2H, H(4), H(5)); 7.96 (дд, 1H, H(1), $J = 9.44$, $J = 3.9$); 8.00 (дд, 1H, H(6), $J = 8.75$, $J = 3.15$); 8.34–8.37 (м, 1H, H(8)).

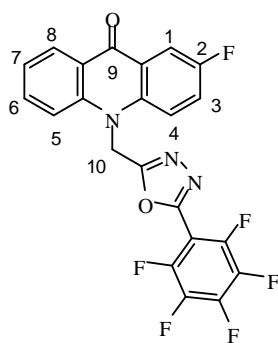
2-Фтор-10-((5-(перфторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акридин-9(10H)-он (11b)



Кристаллическое вещество желтого цвета. Выход: 60 %, т.пл. 199-200 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 413.2732 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 6.21 (с, 2H, $\text{H}_2(10)$);

7.40 (ддд, 1H, H(7), $J = 7.9$, $J = 6.87$, $J = 1.03$); 7.75 (ддд, 1H, H(3), $J = 9.44$, $J = 7.84$, $J = 3.20$); 7.81–7.86 (м, 1H, H(5)); 7.86–7.90 (м, 1H, H(4)); 7.95–8.01 (м, 2H, H(1), H(6)); 8.35 (дд, 1H, H(8), $J = 8.01$, $J = 1.60$).

2-Фтор-10-((5-(перфторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акридин-9(10H)-он (11с)

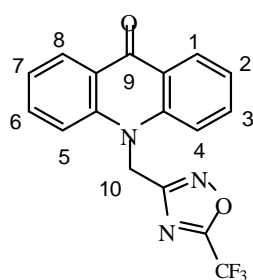


Кристаллическое вещество желтого цвета. Выход: 77 %, т.пл. 228–229 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 461.3162 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 6.27 (с, 2H, H₂(10)); 7.41 (т, 1H, H(7), $J = 7.27$); 7.76–7.83 (м, 1H, H(3)); 7.87 (м, 1H, H(5)); 7.93 (д, 2H, H(4), $J = 8.7$); 7.97–8.07 (м, 2H, H(1), H(6)); 8.36 (д, 1H, H(8), $J = 7.55$).

Общая методика синтеза соединений 14а-с, 15а-с.

Акридон 0.01 моль суспендируют в 20 мл ДМФА, добавляют 0.011 моль гидрида натрия, перемешивают 15 минут, затем добавляют 0.011 моль хлорацетонитрила и перемешивают 4 часа. Затем выливают в 150 мл воды, и осадок фильтруют, промывают водой и сушат в вакууме. Полученный нитрил, 0.01 моль гидрохлорида гидроксилamina, 0.01 моль триэтиламина в 20 мл этанола кипятят 7 часов. Охлаждают, осадок фильтруют, промывают спиртом и сушат в вакууме. К амидоксиму в 20 мл толуола добавляют 0.01 моль пиридина охлаждают до 0 °С, затем добавляют 0.01 моль трифторуксусного или пentaфторпропионового ангидрида или пentaфторбензоил хлорида и перемешивают 3 часа. Затем перемешивают 4 часа при комнатной температуре и кипятят 3 часа. Горячий раствор фильтруют, промывают остаток несколько раз горячим толуолом. Фильтраты объединяют, упаривают, остаток очищают с помощью препаративной хроматографии.

10-((5-(Трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акридин-9(10H)-он (14а)

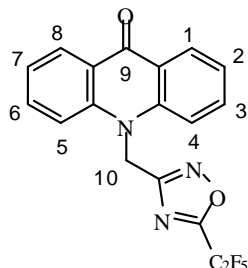


Кристаллическое вещество светло-желтого цвета. Выход: 17 %, т.пл. 190–191 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 345.5727 $[M+H]^+$ (100). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 6.12 (с, 2H, H₂(10)); 7.37–

7.42 (м, Н(2), Н(7)); 7.80–7.85 (м, 4Н, Н(3), Н(4), Н(5), Н(6)); 8.38 (дт, 2Н, Н(1), Н(8), $J = 7.78$, $J = 1.14$).

10-((5-(Перфторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акридин-9(10H)-он

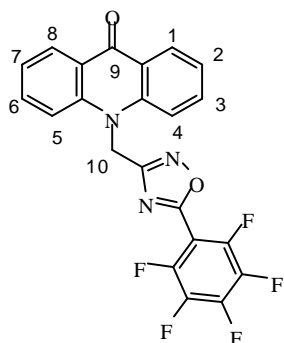
(14b)



Кристаллическое вещество желтого цвета. Выход: 18 %, т.пл. 138-139 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 395.2825 $[M+H]^+$ (100). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 6.14 (с, 2Н, $\text{H}_2(10)$); 7.40 (ддд, Н(2), Н(7), $J = 7.95$, $J = 4.58$, $J = 3.26$); 7.82–7.84 (м, 4Н, Н(3), Н(4), Н(5), Н(6)); 8.37–8.39 (м, 2Н, Н(1), Н(8)).

10-((5-(Перфторфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акридин-9(10H)-он

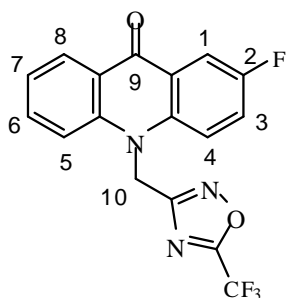
(14c)



Кристаллическое вещество бледно-желтого цвета. Выход: 19 %, т.пл. 160-161 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 443.3255 $[M+H]^+$ (100). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 6.15 (с, 2Н, $\text{H}_2(10)$); 7.39 (ддд, 2Н, Н(2), Н(7), $J = 7.90$, $J = 6.75$, $J = 1.03$); 7.82–7.86 (м, 2Н, Н(4), Н(5)); 7.86–7.90 (м, 2Н, Н(3), Н(6)); 8.38 (дд, 2Н, Н(1), Н(8), $J = 7.95$, $J = 1.66$).

2-Фтор-10-((5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акридин-

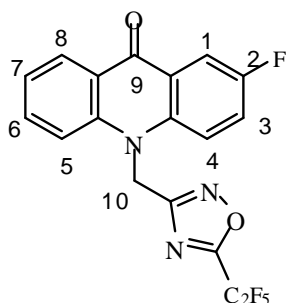
9(10H)-он (15a)



Кристаллическое вещество бледно-желтого цвета. Выход: 20 %, т.пл. 192-193 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 363.2656 $[M+H]^+$ (100). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 6.14 (с, 2Н, $\text{H}_2(10)$); 7.41 (ддд, 1Н, Н(7), $J = 7.93$, $J = 4.95$, $J = 2.92$); 7.76 (ддд, 1Н, Н(5), $J = 9.44$, $J = 7.84$, $J = 3.2$); 7.83–7.87 (м, 2Н, Н(3), Н(4)); 7.92–7.95 (м, 1Н, Н(1)); 8.01 (дд, Н(6), $J = 8.81$, $J = 3.2$); 8.35–8.37 (м, 1Н, Н(8)).

2-Фтор-10-((5-(перфторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акридин-

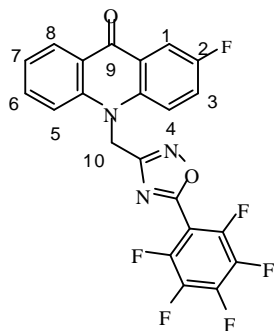
9(10H)-он (15b)



Кристаллическое вещество желтого цвета. Выход: 77 %, т.пл. 141-142 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 413.2734 $[M+H]^+$ (100). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 6.16 (с, 2Н, $\text{H}_2(10)$); 7.40

(ддд, 1H, H(7), $J = 7.95, J = 5.09, J = 2.75$); 7.76 (ддд, 1H, H(5), $J = 9.41, J = 7.81, J = 3.26$); 7.82–7.87 (м, 2H, H(3), H(4)); 7.93 (дд, 1H, H(1), $J = 9.5, J = 4.01$); 8.01 (дд, 1H, H(6), $J = 8.75, J = 3.15$); 8.34–8.37 (м, 1H, H(8)).

2-Фтор-10-((5-(перфторфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)акридин-9(10H)-он (15с)

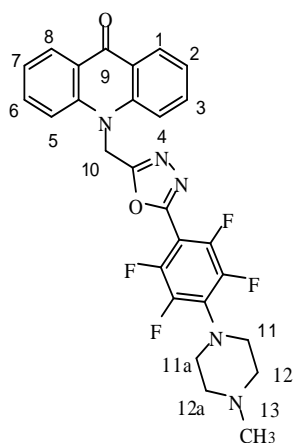


Кристаллическое вещество бледно-желтого цвета. Выход: 17 %, т.пл. 166-167 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 461.3163 $[M+H]^+$ (100). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 6.16 (с, 2H, H₂(10)); 7.33 (дт, 1H, H(7), $J = 7.4, J = 0.9$); 7.48 (ддд, 1H, H(3), $J = 9.3, J = 7.4, J = 3.2$); 7.71–7.78 (м, 3H, H(5), H(4), H(6)); 8.14 (дд, 1H, H(1), $J = 8.6, J = 3.1$) 8.45 (д, 1H, H(8), $J = 8.01, J = 1.5$).

Общая методика синтеза соединений 16а-е, 17а-е.

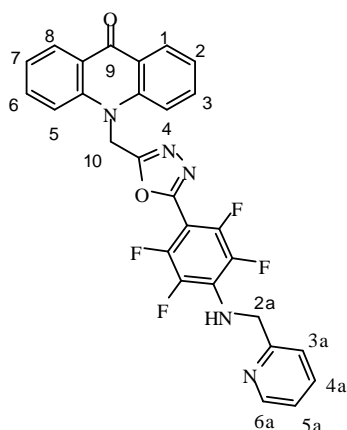
К 0.00225 моль вещества **10с** или **11с** в 11 мл ДМФА добавляют 0.0024 моль амина и перемешивают 7 часов при комнатной температуре. Затем раствор выливают в 50 мл воды, осадок отфильтровывают, сушат и очищают с помощью хроматографии.

10-((5-(2,3,5,6-Тетрафтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акридин-9(10H)-он (16а)



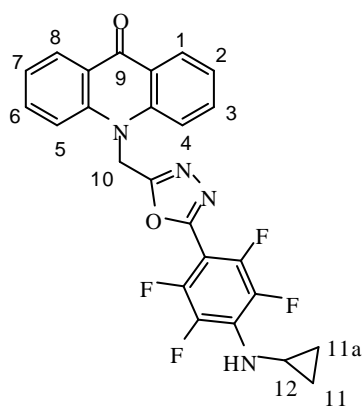
Кристаллическое вещество желтого цвета. Выход: 91 %, т.пл. 222-223 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 523.4817 $[M+H]^+$ (100). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 2.35 (уш. с. 3H, H₃(13)); 2.55-2.7 (м, 4H, H₂(12), H₂(12a)); 3.2–3.5 (м, 4H, (11)H₂, H₂(11a)); 6.06 (с, 2H, H₂(10)); 7.32 (т, 2H, H(2), H(7), $J = 7.34$); 7.77 (ддд, 2H, H(4), C(5)H, $J = 8.67, J = 7.01, J = 1.6$); 7.84 (д, 2H, H(3), H(6), $J = 8.7$); 8.38 (дд, 2H, H(1), H(8), $J = 7.9, J = 1.6$).

10-((5-(2,3,5,6-Тетрафтор-4-(пиридин-2-илметиламино)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акридин-9(10H)-он (16b)



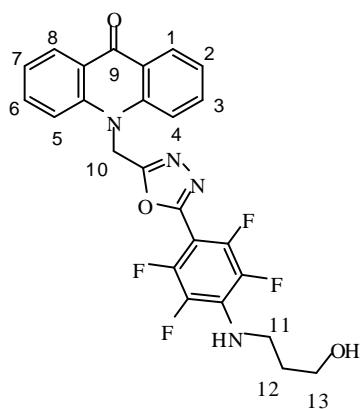
Кристаллическое вещество желтого цвета. Выход: 81 %, т.пл. 218-219 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 531.4606 $[M+H]^+$ (100). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 4.69 (д, 2Н, $\text{H}_2(2a)$, $J = 6.5$); 6.18 (с, 2Н, $\text{H}_2(10)$); 7.25–7.29 (м, 1Н, $\text{H}(4a)$); 7.8 (д, 1Н, $\text{H}(6a)$, $J = 7.8$); 7.39 (дт, 2Н, $\text{H}(2)$, $\text{H}(7)$, $J = 7.4$, $J = 0.8$); 7.43–7.47 (м, NH); 7.77 (дт, 1Н, $\text{H}(5a)$, $J = 7.7$, $J = 1.8$); 7.85 (ддд, $\text{H}(4)$, $\text{H}(5)$, $J = 8.7$, $J = 6.9$, $J = 1.8$); 7.9–7.93 (м, 2Н, $\text{H}(3)$, $\text{H}(6)$); 8.38 (дд, 2Н, $\text{H}(1)$, $\text{H}(8)$, $J = 8$, $J = 1.7$); 8.5–8.52 (м, 1Н, $\text{H}(3a)$). ЯМР ^{19}F : 140.52 (с, $\text{F}(1)$, $\text{F}(4)$); 160.31 (с, $\text{F}(2)$, $\text{F}(3)$).

10-((5-(4-(Циклопропиламино)-2,3,5,6-тетрафторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акридин-9(10H)-он (16c)



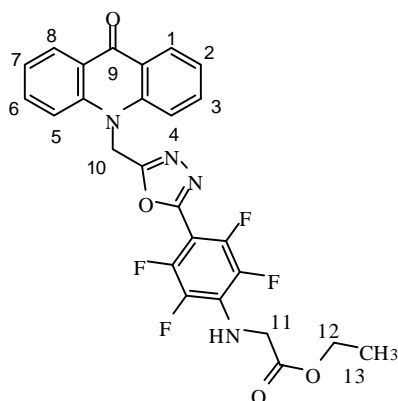
Кристаллическое вещество бледно-желтого цвета. Выход: 70 %, т.пл. 219-220 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 481.4138 $[M+H]^+$ (100). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.61-0.73 (м, 4Н, $\text{H}_2(11)$, $\text{H}_2(11a)$); 2.85–2.91 (м, 1Н, $\text{H}_2(12)$); 6.19 (с, 2Н, $\text{H}_2(10)$); 7.15–7.17 (м, NH); 7.40 (тд, 2Н, $\text{H}(2)$, $\text{H}(7)$, $J = 7.44$, $J = 0.8$); 7.85 (ддд, 2Н, $\text{H}(3)$, $\text{H}(6)$, $J = 8.73$, $J = 6.95$, $J = 1.72$); 7.93 (д, 2Н, $\text{H}(4)$, $\text{H}(5)$, $J = 8.81$); 8.38 (дд, 2Н, $\text{H}(1)$, $\text{H}(8)$, $J = 8.01$, $J = 1.72$).

10-((5-(2,3,5,6-Тetraфтор-4-(3-гидроксипропиламино)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акридин-9(10H)-он (16d)



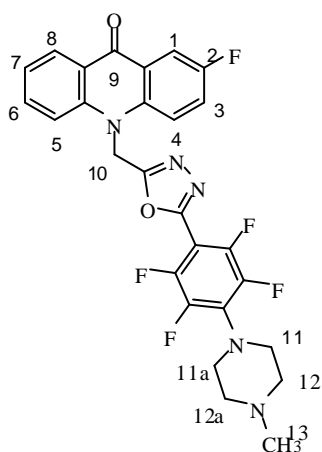
Кристаллическое вещество бледно-желтого цвета. Выход: 62 %, т.пл. 227-228 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 498.2904 $[M+H]^+$ (100). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.68–1.74 (м, 2Н, $\text{H}_2(12)$); 3.42–3.50 (м, 4Н, $\text{H}_2(11)$, $\text{H}_2(13)$); 4.56 (т, OH, $J = 5.04$); 6.18 (с, 2Н, $\text{H}_2(10)$); 6.78–6.85 (м, NH); 7.37–7.42 (м, 2Н, $\text{H}(2)$, $\text{H}(7)$); 7.85 (ддд, 2Н $\text{H}(3)$, $\text{H}(6)$, $J = 8.7$, $J = 6.98$, $J = 1.72$); 7.92 (м, 2Н, $\text{H}(4)$, $\text{H}(5)$); 8.37 (дд, 2Н, $\text{H}(1)$, $\text{H}(8)$, $J = 7.95$, $J = 1.66$).

Этил 2-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(5-((9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фениламино)ацетат (16e)



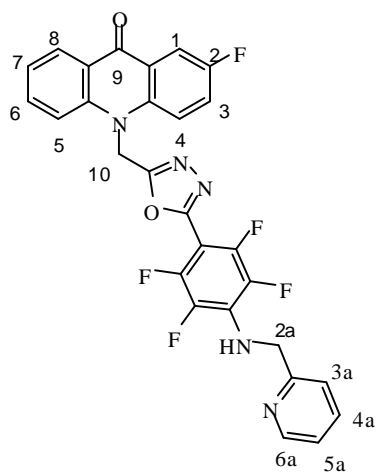
Кристаллическое вещество бледно-желтого цвета. Выход: 48 %, т.пл. 217-218 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 526.4393 $[M+H]^+$ (100). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.17-1.20 (м, 3H, $H_3(4a)$); 4.12-4.16 (м, 4H, $H_2(3a)$, $H_2(2a)$); 6.18 (с, 2H, $H_2(10)$); 7.24-7.29 (м, NH); 7.38-7.41 (м, 2H, H(2), H(7)); 7.83-7.87(м, 2H, H(3), H(6)); 7.91-7.94 (м, 2H, H(4), H(5)); 8.36-8.39 (м, 2H, H(1), H(8)).

2-Фтор-10-((5-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акридин-9(10H)-он (17a)



Кристаллическое вещество желтого цвета. Выход: 89 %, т.пл. 220-221 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 541.4719 $[M+H]^+$ (100). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 2.27 (уш. с. 3H, $H_3(13)$); 2.43-2.51 (м, 4H, $H_2(12)$, $H_2(12a)$); 3.29-3.39 (м, 4H, $H_2(11)$, $H_2(11a)$); 6.02 (с, 2H, C(10) H_2); 7.31 (т, 1H, H(7), $J = 7.4$); 7.51-7.57(м, 1H, H(3)); 7.76 (т, 1H, H(5), $J = 7.67$); 7.79-7.84 (м, 1H, H(4)); 7.87-7.93 (м, 1H, H(6)); 7.87-7.92 (м, 1H, H(1)); 8.36 (д, 1H, H(8), $J = 8.01$).

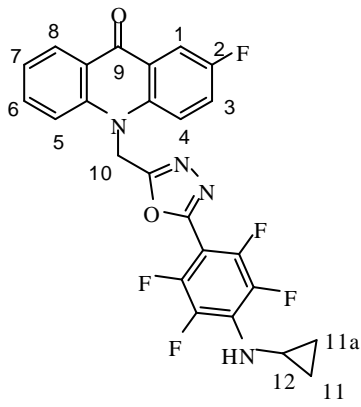
2-Фтор-10-((5-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(пиридин-2-илметиламино)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акридин-9(10H)-он (17b)



Кристаллическое вещество желтого цвета. Выход: 78 %, т.пл. 222-223 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 549.4513 $[M+H]^+$ (100). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 4.64-4.71 (м, 2H, $H_2(2a)$); 6.19 (с, 2H, $H_2(10)$); 7.27 (ддд, 1H, H(4a), $J = 7.47$, $J = 7.84$, $J = 1.09$); 7.36 (д, 1H, H(6a), $J = 7.9$); 7.38-7.42 (м, 1H, H(7)); 7.46 (т, NH, $J = 6.52$); 7.75-7.80 (м, 2H, H(3), H(5a)); 7.84-7.87 (м, 1H, H(5)); 7.90-7.93(м, 1H, H(4)); 7.99-8.03 (м, 2H,

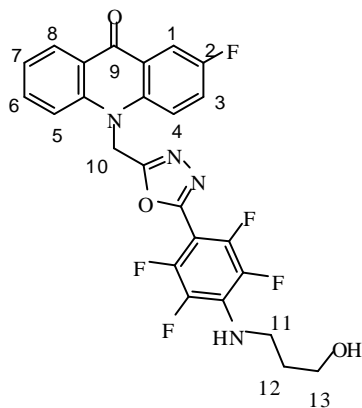
H(1), H(6)); 8.34–8.36 (м, 1H, H(8)); 8.51 (ддд, 1H, H(3a), $J = 4.84$, $J = 1.75$, $J = 0.97$).

10-((5-(4-(Циклопропиламино)-2,3,5,6-тетрафторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-2-фтор-акридин-9(10H)-он (17c)



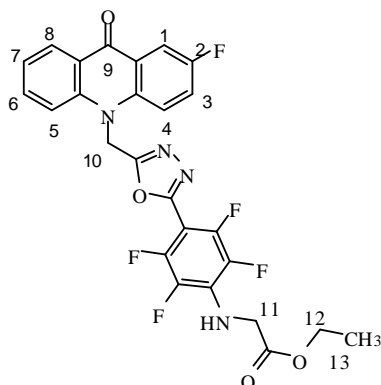
Кристаллическое вещество желтого цвета. Выход: 75 %, т.пл. 233-234 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 498.4044 $[M+H]^+$ (100). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 0.61–0.73 (м, 4H, H₂(11), H₂(11a)); 2.85–2.91 (м, 1H, H₂(12)); 6.21 (с, 2H, H₂(10)); 7.17 (д, NH, $J = 2.06$); 7.41 (ддд, 1H, H(7), $J = 7.93$, $J = 6.95$, $J = 0.8$); 7.79 (ддд, 1H, H(3), $J = 9.44$, $J = 7.78$, $J = 3.26$); 7.87 (ддд, 1H, H(5), $J = 8.75$, $J = 6.92$, $J = 1.72$); 7.91–7.94 (м, 1H, H(4)); 8.00–8.04 (м, 2H, H(1), H(6)); 8.36 (дд, 1H, H(8), $J = 8$, $J = 1.7$).

2-Фтор-10-((5-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(3-гидроксипропиламино)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акридин-9(10H)-он (17d)



Кристаллическое вещество бледно-желтого цвета. Выход: 70 %, т.пл. 230-231 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 516.41953 $[M+H]^+$ (100). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.71 (квинтет, 2H, H₂(12), $J = 6.58$); 3.42–3.50 (м, 4H, H₂(11), C(13)H₂); 4.30–4.75 (м, OH); 6.19 (с, 2H, H₂(1a)); 6.78–6.85 (м, NH); 7.40 (тд, 1H, H(7), $J = 7.44$, $J = 0.8$); 7.78 (ддд, 1H, H(3), $J = 9.41$, $J = 7.81$, $J = 3.26$); 7.86 (ддд, 1H, H(5), $J = 8.75$, $J = 6.92$, $J = 1.72$); 7.89–7.95 (м, 1H, H(4)); 8.01 (тд, 2H, H(1), H(6), $J = 8.98$, $J = 3.66$); 8.35 (дд, 1H, H(8), $J = 8.01$, $J = 1.6$).

Этил 2-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(5-((2-фтор-9-оксоакридин-10(9H)-



ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фениламино)ацетат (37e)

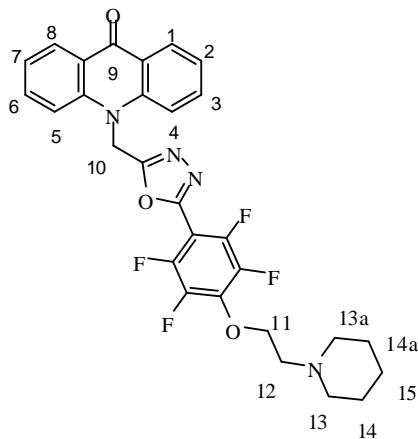
Кристаллическое вещество бледно-желтого цвета. Выход: 56 %, т.пл. 223-224 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 544.4296 $[M+H]^+$ (100). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.,

J/Гц): 1.19 (т. Н, 3Н, Н₃(13), $J = 7.1$); 4.11–4.18 (м, 4Н, Н₂(11), Н₂(12)); 6.20 (с, 2Н, Н₂(10)); 7.27 (т, NH, $J = 6.58$); 7.41 (тд. 1Н, Н(7), $J = 7.4$, $J = 0.9$); 7.76–7.81 (м, 1Н, Н(3)); 7.84–7.89 (м, 1Н, Н(5)); 7.91–7.94 (м, 1Н, Н(4)); 7.99–8.05 (м, 2Н, Н(1), Н(6)); 8.36 (дд, 1Н, Н(8), $J = 8.01$, $J = 1.6$).

Общая методика синтеза соединений 18а-с, 19а-с.

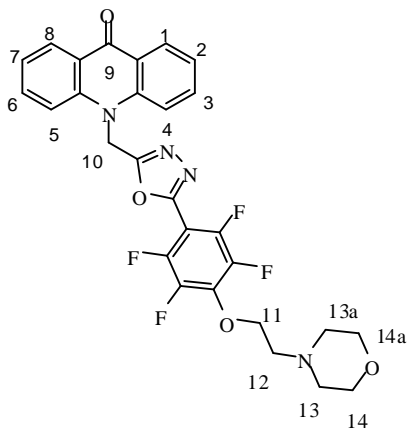
К 0.00226 моль компонента **10с** или **11с** в 10 мл ДМФА добавляют 0.0023 моль спирта, 0.0023 моль K₂CO₃ и перемешивают 24 часа при комнатной температуре. Затем раствор выливают в 40 мл воды, осадок фильтруют, сушат и очищают с помощью хроматографии.

10-((5-(2,3,5,6-Тетрафтор-4-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акридин-9(10H)-он (18а)



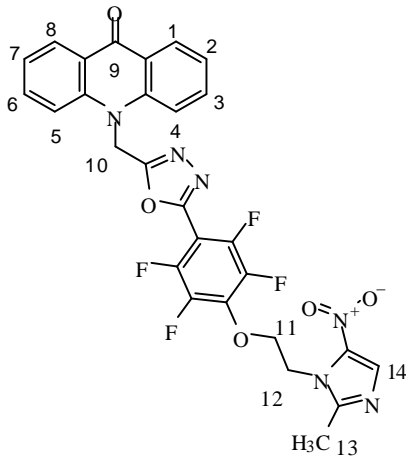
Кристаллическое вещество бледно-желтого цвета. Выход: 45 %, т.пл. 270-271 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 552.5196 [M+H]⁺ (100). ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ , м.д., J/Гц): 1.26–1.42 (м, 6Н, Н₂(14), Н₂(14a), Н₂(15)); 2.29–2.48 (м, 4Н, Н₂(13), Н₂(13a)); 2.62–2.77 (м, 2Н, Н₂(12)); 4.42–4.51 (м, 2Н, Н₂(11)); 6.23 (с, 2Н, Н₂(10)); 7.41 (т, 2Н, Н(2), Н(7), $J = 7.72$); 7.84–7.88 (м, 2Н, Н(3), Н(6)); 7.92–7.95 (м, 2Н, Н(4), Н(5)); 8.37 (дд, 2Н, Н(1), Н(8), $J = 7.95$, $J = 1.66$).

10-((5-(2,3,5,6-Тетрафтор-4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акридин-9(10H)-он (18b)



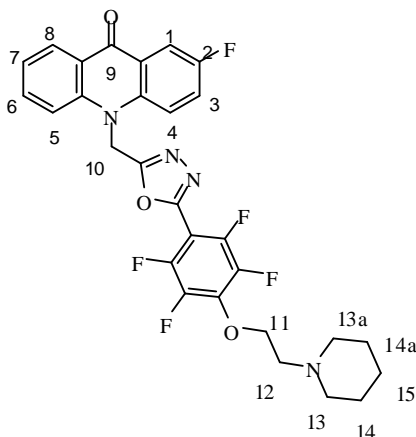
Кристаллическое вещество светло-желтого цвета. Выход: 44 %, т.пл. 232-233 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 554.4923 [M+H]⁺ (100). ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ , м.д., J/Гц): 2.39–2.47 (м, 4Н, Н₂(13), Н₂(13a)); 2.70–2.76 (м, 2Н, Н₂(12)); 3.43–3.5 (м, 4Н, Н(14)₂, Н₂(14a)); 4.48 (т, 2Н, Н₂(2a), $J = 5.15$); 6.23 (с, 2Н, Н₂(1a)); 7.41 (т, 2Н, Н(2), Н(7), $J = 7.38$); 7.86 (ддд, 2Н, Н(5), $J = 8.7$, $J = 6.98$, $J = 1.72$); 7.9–7.96 (м, 2Н, Н(3), Н(6)); 8.30 (дд, 2Н, Н(1), Н(8), $J = 7.9$, $J = 1.6$).

10-((5-(2,3,5,6-Тетрафтор-4-(2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этокси)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акридин-9(10*H*)-он (18с)



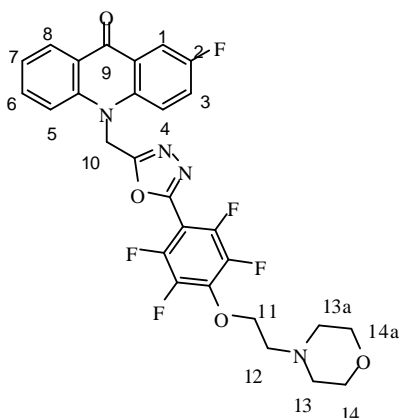
Кристаллическое вещество белого цвета. Выход: 49 %, т.пл. 185-186 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 594.4733 $[M+H]^+$ (100). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 2.52 (м, 3H, H₃(13)); 4.74–4.80 (м, 4H, H₂(11), H₂(12)); 6.22 (с, 2H, H₂(10)); 7.39 (ддд, 2H, H(2), H(7), $J = 7.92$, $J = 6.95$, $J = 0.8$); 7.84 (ддд, 2H, H(5), $J = 8.75$, $J = 6.92$, $J = 1.72$); 7.90–7.93 (м, 2H, H(3), H(6)); 8.07 (с, 1H, H(14)); 8.37 (дд, 2H, H(1), H(8), $J = 8.01$, $J = 1.6$).

2-Фтор-10-((5-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акридин-9(10*H*)-он (19а)



Кристаллическое вещество светло-желтого цвета. Выход: 43 %, т.пл. 270-271 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 570.5098 $[M+H]^+$ (100). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.25–1.39 (м, 6H, H₂(14), H₂(14a), H₂(15)); 2.27–2.43 (м, 4H, H₂(13), H₂(13a)); 2.60–2.72 (м, 2H, H₂(12)); 4.44 (т, 2H, H₂(11), $J = 4.86$); 6.24 (с, 2H, H₂(10)); 7.38–7.43 (м, 1H, H(7)); 7.75–7.80 (м, 1H, H(3)); 7.86 (ддд, 1H, H(5), $J = 8.73$, $J = 6.95$, $J = 1.72$); 7.93 (д, 1H, H(4), $J = 8.81$); 7.98–8.05 (м, 2H, H(1), H(6)); 8.33–8.36 (м, 1H, H(8)).

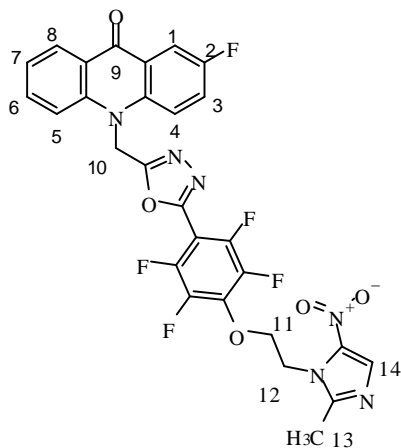
2-Фтор-10-((5-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(2-морфолиноэтокси)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акридин-9(10*H*)-он (19б)



Кристаллическое вещество светло-желтого цвета. Выход: 40 %, т.пл. 240-241 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 572.4828 $[M+H]^+$ (100). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 2.37–2.47 (м, 4H, H₂(13), H₂(13a)); 2.68–2.76 (м, 2H, H₂(12)); 3.43–3.50 (м, 4H, H₂(14), H₂(14a)); 4.48 (т, 2H, H₂(11), $J = 5.21$); 6.25 (с, 2H, H₂(10)); 7.40–7.43 (м, 1H, H(7)); 7.79 (ддд, 1H, H(3), $J = 9.38$, $J = 7.78$, $J = 3.2$);

7.85–7.89 (м, 1H, H(5)); 7.92–7.95(м, 1H, H(4)); 7.99–8.05 (м, 2H, H(1), H(6)); 8.35–8.37 (м, 1H, H(8)).

2-Фтор-10-((5-(2,3,5,6-тетрафтор-4-(2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этокси)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акридин-9(10H)-он (19с)



Кристаллическое вещество светло-желтого цвета.

Выход: 52 %, т.пл. 190-191 °С. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 612.4638 $[M+H]^+$ (100). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 2.52 (с, 3H, H₃(13)); 4.74–4.81 (м, 4H, H₂(11), H₂(12)); 6.22 (с, 2H, H₂(10)); 7.39 (тд, 1H, H(7), $J = 7.44$, $J = 0.8$); 7.77 (ддд, 1H, H(3), $J = 9.5$, $J = 7.78$, $J = 3.2$); 7.85 (ддд, 1H, H(5), $J = 8.7$, $J = 6.92$, $J = 1.77$); 7.90–7.93 (м, 1H, H(4)); 7.97–8.03 (м, 2H, H(1), H(6));

8.06 (с, 1H, H(14)); 8.34 (дд, 1H, H(8), $J = 8.01$, $J = 1.6$).

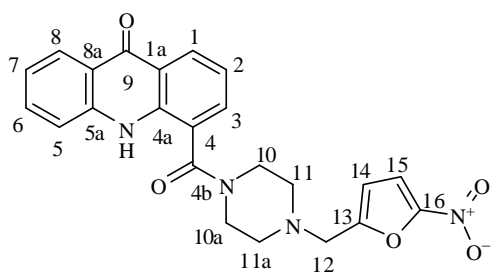
Общая методика синтеза соединений 20а, 20б.

К суспензии 0.01 моль АУК или 4-КА в 20 мл DMF, прибавляют порциями 0.01 моль CDI, перемешивают до прекращения выделения CO_2 , затем прибавляют 0.01 моль 1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазина. Перемешивают 24 часа, смесь разбавляют 160 мл воды, выпавший продукт отфильтровывают, промывают 50 мл воды и сушат. Далее добавляют 8 мл трифторуксусной кислоты, оставляют на 24 часа, смесь упаривают и остаток нейтрализуют раствором NaHCO_3 . Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат и используют в следующей стадии без дополнительной очистки.

Общая методика синтеза соединений 21-23.

К 0.001 моль **20 а-с** в 10 мл DMF добавляют 0.0011 моль K_2CO_3 , затем 0.0011 моль 2-бромметил-5-нитрофурана. Смесь перемешивают 24 часа и выливают в воду, осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Очищают хроматографией.

4-(4-((5-Нитрофуран-2-ил)метил)пиперазин-1-карбонил)акридин-9(10H)-он (21)



Выход: 77 %, желтые кристаллы, т.пл. 209-211 °С.

Найдено (%): С, 63.16; Н, 4.61; N, 12.86.

$C_{23}H_{20}N_4O_5$. Вычислено (%): С, 63.88; Н, 4.66; N,

12.96. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 432.4291

$[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР 1H : 2.46–2.34 (м, 2Н,

$H_2(11a)$); 2.59–2.77 (м, 2Н, $H_2(11)$); 3.18–3.30 (м, 2Н, $H_2(10a)$); 3.72 (с, 2Н, $H_2(12)$);

3.75–3.89 (м, 2Н, $H_2(10)$); 6.78 (д, 1Н, H(14), $J = 3.7$); 7.26–7.33 (м, 2Н, H(6), H(7));

7.66 (д.д., 1Н, H(5), $J = 7.7$, $J = 1.5$); 7.68 (д, 1Н, H(15), $J = 3.7$); 7.70–7.76 (м, 1Н,

H(2)); 7.84 (д, 1Н, H(3), $J = 8.4$); 8.23 (д.д., 1Н, H(8), $J = 8.1$, 1.3); 8.33 (д.д., 1Н,

H(1), $J = 8.0$, 1.5); 10.83 (с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 53.87 (C(10), C(10a)); 55.24

(C(12)); 60.11 (C(11), C(11a)); 113.73 (C(14)); 114.38 (C(15)); 118.59 (C(5)); 120.95

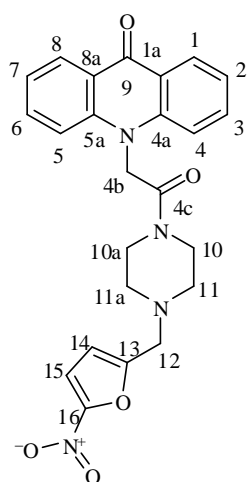
(C(2)); 121.11(C(8a)); 121.54 (C(1a)); 122.11 (C(7)); 124.96 (C(4)); 126.26 (C(8));

127.85 (C(6)); 132.60 (C(1)); 134.10 (C(3)); 137.66 (C(5a)); 141.47 (C(4a)); 151.84

(C(13)); 156.84 (C(16)); 166.54 (C(4b)); 177.07 (C(9)).

10-(2-(4-((5-Нитрофуран-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-

оксоэтил)акридин-9(10Н)-он (22)



Выход: 87 %, желтые кристаллы, т.пл. 235-237 °С. Найдено (%):

С, 64.96; Н, 5.03; N, 12.65. $C_{24}H_{22}N_4O_5$. Вычислено (%): С, 64.58;

Н, 4.98; N, 12.56. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 446.4553 $[M+H]^+$

(100). Спектр ЯМР 1H : 2.47–2.54 (м, 2Н, $H_2(11a)$); 2.66–2.71 (м,

2Н, $H_2(11)$); 3.50–3.57 (м, 2Н, $H_2(10)$); 3.74–3.80 (м, 4Н, $H_2(10a)$,

$H_2(12)$); 5.50 (с, 2Н, $H_2(4b)$); 6.83 (д, 1Н, H(14), $J = 3.7$); 7.33

(д.д.д., 2Н, H(2), H(7), $J = 8.0$, $J = 7.1$, $J = 0.5$); 7.53 (д, 1Н, H(4),

H(5), $J = 8.8$); 7.71 (д, 1Н, H(15), $J = 3.7$); 7.77 (д.д.д., 2Н, H(3),

H(6), $J = 8.7$, 6.9, $J = 1.8$); 8.35 (д.д., 2Н, H(1), H(8), $J = 8.1$, $J = 1.7$). Спектр ЯМР

^{13}C : 42.08 (C(10)); 44.76 (C(10a)); 47.8 (C(11)); 52.36 (C(4b)); 52.87 (C(12)); 54.01

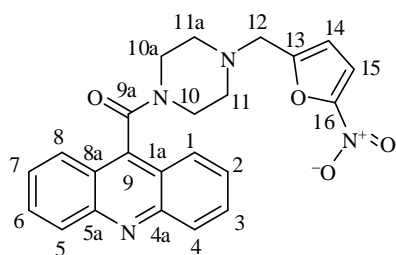
(C(11a)); 113.7 (C(15)); 114.44 (C(14)); 116.54 (C(4), C(5)); 121.78 (C(2), C(7));

122.01 (C(1a), C(8a)); 126.92 (C(1), C(8)); 134.39 (C(3), C(6)); 142.92 (C(4a), C(5a));

151.92 (C(16)); 156.98 (C(13)); 165.26 (C(4c)); 177.2 (C(9)).

Акридин-9-ил(4-((5-нитрофуран-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)метанон

(23)

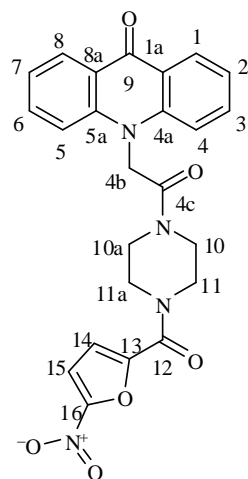


Выход: 90 %, желтые кристаллы, т.пл. 301-303 °С. Найдено (%): С, 66.85; Н, 4.89; N, 13.57. $C_{23}H_{20}N_4O_4$. Вычислено (%): С, 66.34; Н, 4.84; N, 13.45. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 416.4294 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР 1H : 2.23–2.31 (м, 2H, $H_2(11a)$); 2.69–2.77 (м, 2H, $H_2(11)$); 2.97–3.04 (м, 2H, $H_2(10a)$); 3.71 (с, 2H, $H_2(12)$); 3.95–4.04 (м, 2H, $H_2(10)$); 6.76 (д, 1H, H(14), $J = 3.7$); 7.64–7.73 (м, 3H, H(2), H(7), H(15)); 7.87–7.97(м, 4H, H(3), H(4), H(5), H(6)); 8.22 (д, 2H, H(1), H(8), $J = 8.7$). Спектр ЯМР ^{13}C : 41.55 (C(12)); 46.65 (C(10)); 52.41 (C(10a)); 52.99 (C(11)); 53.84 (C(11a)); 113.62 (C(14)); 114.36 (C(15)); 121.87 (C(1a), C(8a)); 125.62 (C(2), C(7)); 127.64 (C(1), C(8)); 130.01 (C(3), C(6)); 131.29 (C(9)); 141 (C(4), C(5)); 148.58 (C(4a), C(5a)); 151.79 (C(13)); 156.85 (C(16)); 165.24 (C(9a)).

Общая методика синтеза соединений 24-27.

К 0.01 моль амина **20a, b** в 20 мл дихлорметана, прибавляют 0.01 моль триэтиламина и 0.01 моль хлорангидрида карбоновой кислоты. Раствор перемешивают 6 часов, промывают водой, органический слой концентрируют и очищают препаративной хроматографией.

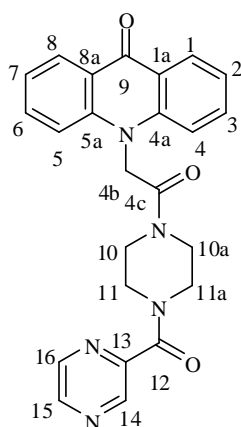
10-(2-(4-(5-Нитрофуран-2-карбонил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)акридин-9(10H)-он (24)



Выход: 67 %, желтые кристаллы, т.пл. 229-231 °С. Найдено (%): С, 62.10; Н, 4.32; N, 12.06. $C_{24}H_{20}N_4O_6$. Вычислено (%): С, 62.60; Н, 4.38; N, 12.17. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 460.4391 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР 1H : 3.58–4.09 (м, 8H, $H_2(10)$, $H_2(10a)$, $H_2(11)$, $H_2(11a)$); 5.57 (с, 2H, $H_2(4b)$); 7.29–7.41 (м, 3H, H(2), H(7), H(14)); 7.61 (д.д., 2H, H(4), H(5), $J = 8.7$); 7.73–7.86 (м, 3H, H(3), H(6), H(15)); 8.36 (д.д., 2H, H(1), H(8), $J = 7.9$, $J = 1.4$). Спектр ЯМР ^{13}C : 42.77 (C(11)); 44.28 (C(11a)); 44.83 (C(10)); 46.58 (C(10a)); 47.94 (C(4b)); 113.40 (C(14)); 116.67 (C(4), C(5)); 117.90

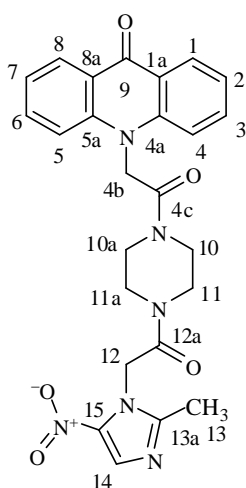
(C(15)); 121.84 (C(2), C(7)); 122.02 (C(1a), C(8a)); 126.92 (C(1), C(8)); 134.45 (C(3), C(6)); 142.94 (C(4a), C(5a)); 148.00 (C(12)); 151.78 (C(16)); 157.49 (C(13)); 165.66 (C(4c)); 177.22 (C(9)).

10-(2-Оксо-2-(4-(пиразин-2-карбонил)пиперазин-1-ил)этил)акридин-9(10H)-он (25)



Выход: 88 %, белый порошок, т.пл. 221-223 °С. Найдено (%): С, 67.55; Н, 4.99; N, 16.42. $C_{24}H_{21}N_5O_3$. Вычислено (%): С, 67.44; Н, 4.95; N, 16.38. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 427.4554 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР 1H : 3.52–4.00 (м, 8H, $H_2(10)$, $H_2(10a)$, $H_2(11)$, $H_2(11a)$); 5.51 (с, 2H, $H_2(4b)$); 7.34 (т, 2H, H(2), H(7), $J = 7.4$); 7.6 (д.д., 2H, H(4), H(5), $J = 10.8$, $J = 9.3$); 7.79 (т, 2H, H(3), C(6)H, $J = 7.7$); 8.36 (д.д., 2H, H(1), H(8), $J = 8$, $J = 1.5$); 8.73 (д, 1H, H(16), $J = 18.2$); 8.80 (д.д., 1H, C(15)H, $J = 18.9$, $J = 2.3$); 8.95 (д, 1H, H(14), $J = 16.6$). Спектр ЯМР ^{13}C : 44.47 (C(10)); 45.07 (C(10a)); 46.76 (C(11)); 47.03 (C(11a)); 47.95 (C(4b)); 116.68 (C(4), C(5)); 121.80 (C(2), C(7)); 122.04 (C(1a), C(8a)); 126.92 (C(1), (8)); 134.45 (C(3), C(6)); 142.92 (C(4a), C(5a)); 145.24 (C(16)); 146.17 (C(15)); 149.50 (C(14)); 165.41 (C(13)); 165.54 (C(12)); 166.65 (C(4c)); 177.22 (C(9)).

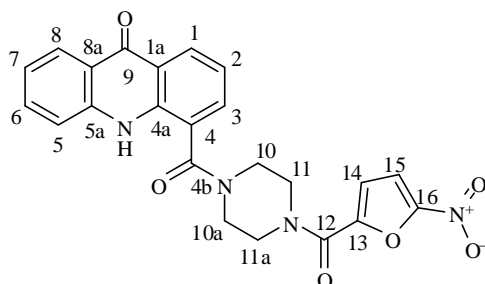
10-(2-(4-(2-(2-Метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)акридин-9(10H)-он (26)



Выход: 85 %, желтые кристаллы, т.пл. 225-227 °С. Найдено (%): С, 61.34; Н, 4.90; N, 17.11. $C_{25}H_{24}N_6O_5$. Вычислено (%): С, 61.48; Н, 4.96; N, 17.21. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 448.4954 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР 1H : 2.43 (с, 1H, $H_3(12)$); 3.53–3.92 (м, 8H, $H_2(10)$, $H_2(10a)$, $H_2(11)$, $H_2(11a)$); 5.42 (с, 2H, $H_2(4b)$); 5.58 (с, 2H, $H_2(12)$); 7.35 (т, 2H, H(2), H(7), $J = 7.4$); 7.62 (т, 2H, H(3), H(6), $J = 7.4$); 7.77–7.83 (м, 2H, H(4), H(5)); 8.10 (с, 1H, H(14)); 8.36 (д.д., 2H, H(1), H(8), $J = 8$, $J = 1.5$). Спектр ЯМР ^{13}C : 14.23 (C(13)); 42.16 (C(10), C(10a)); 44.77 (C(11), C(11a)); 49.04 (C(4b)); 55.41 (C(12a)); 116.66 (C(4), C(5)); 121.84 (C(2), C(7)); 122.02 (C(1a), C(8a)); 126.92 (C(1), (8)); 132.76

(C(13a)); 134.45 (C(3), C(6)); 139.16 (C(14)); 142.96 (C(4a), C(5a)); 152.17 (C(15)); 164.94 (C(4c)); 165.61 (C(12a)); 177.23 (C(9)).

4-(4-(5-Нитрофуран-2-карбонил)пиперазин-1-карбонил)акридин-9(10H)-он (27)



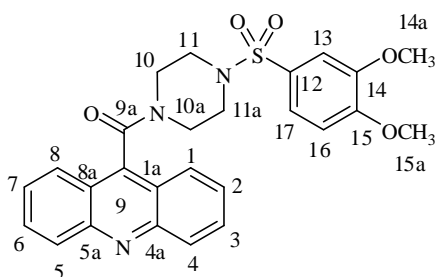
Выход: 54 %, желтые кристаллы, т.пл. 206–208 °С. Найдено (%): С, 62.97; Н, 4.43; N, 12.36. $C_{23}H_{18}N_4O_6$ Вычислено (%): С, 62.60; Н, 4.38; N, 12.17. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 446.4131 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР 1H : 4.01–4.54 (м, 8H,

$H_2(10)$, $H_2(10a)$, $H_2(11)$, $H_2(11a)$); 7.25–7.39 (м, 3H, H(2), H(6), H(14)); 7.70 – 7.81 (м, 3H, H(5), H(7), H(15)); 7.88 (д, 1H, H(3), $J = 8.4$); 8.24 (дд., 1H, H(8), $J = 7,3$); 8.33–8.38 (м, 1H, H(1)); 10.91 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 55.38 (C(10), C(10a)); 60.19 (C(11), C(11a)); 113.26 (C(14)); 117.66 (C(8a)); 118.56 (C(5)); 121.00 (C(2)); 121.15 (C(1a)); 121.62 (C(15)); 122.15 (C(7)); 124.65 (C(4)); 126.3 (C(8)); 128.06 (C(6)); 132.77(C(3)); 134.19 (C(1)); 137.72 (C(5a)); 141.59 (C(4a)); 147.76 (C(12)); 151.70 (C(13)); 157.42 (C(16)); 166.92 (C(4b)); 177.08 (C(9)).

Общая методика синтеза соединений 28-30.

К 0.01 моль амина **20a** в 20 мл DMF, прибавляют 0.012 моль триэтиламина и 0.01 моль сульфонила. Раствор перемешивают 25 часов, выливают в воду, осадок отфильтровывают. Перекристаллизовывают из DMF.

Акридин-9-ил(4-(3,4-диметоксифенилсульфонил)пиперазин-1-ил)метанон (28)

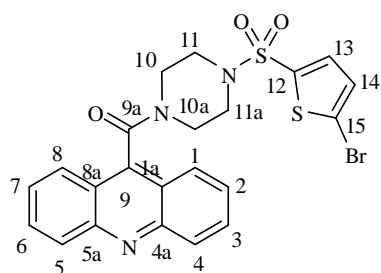


Выход: 77 %, желтые кристаллы, т.пл. 244–246 °С. Найдено (%): С, 63.71; Н, 5.19; N, 8.61. $C_{26}H_{25}N_3O_5S$. Вычислено (%): С, 63.54; Н, 5.14; N, 8.56. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 491.5588 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР 1H : 2.69–2.75 (м, 2H, $H_2(11)$);

3.05–3.10 (м, 2H, $H_2(11a)$); 3.21–3.27 (м, 2H, $H_2(10a)$); 3.82 (с, 3H, $H_3(15a)$); 3.90 (с, 3H, $H_3(14a)$); 4.04–4.09 (м, 2H, $H_2(10)$); 7.14 (с, 3H, $H_3(13)$); 7.20 (д, 2H, H(16), $J = 8.5$); 7.31 (дд, 2H, H(17), $J = 8.5$, $J = 2.1$); 7.56–7.61 (м, 2H, H(4), H(5)); 7.81 (д, 2H,

H(3), H(6), $J = 8.6$); 7.87–7.92 (м, 2H, H(2), H(7)); 8.21 (д, 2H, H(1), H(8), $J = 8.8$). Спектр ЯМР ^{13}C : 41.04 (C(11a)); 46.05 (C(11)); 46.21 (C(10a)); 46.57 (C(10)); 56.33 (C(15a)); 56.44 (C(14a)); 110.47 (C(15)); 111.93 (C(14)); 121.84 (C(1a), C(8a)); 121.92 (C(16)); 125.50 (C(2), C(7)); 126.91 (C(17)); 127.63 (C(1), C(8)); 130.01 (C(3), C(6)); 131.31 131.3 (C(9)); 140.42 (C(4), C(5)); 148.54 (C(4a), C(5a)); 149.29 (C(13)); 153.21 (C(12)); 165.73 (C(9a)).

Акридин-9-ил(4-(5-бромтиофен-2-илсульфонил)пиперазин-1-ил)метанон (29)



Выход: 71 %, желтые кристаллы, т.пл. 253-355 °С.

Найдено (%): С, 51.09; Н, 3.55; N, 8.20. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}_2$.

Вычислено (%): С, 51.17; Н, 3.51; N, 8.14. Масс-спектр,

m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 516.4308 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H :

2.76–.82 (м, 2H, $\text{H}_2(11)$); 3.11–3.15 (м, 2H, $\text{H}_2(11a)$); 3.32–

3.35 (м, 2H, $\text{H}_2(10a)$); 4.08–4.13 (м, 2H, $\text{H}_2(10)$); 7.51–7.54 (м, 2H, H(13), H(14));

7.63 (ддд, 2H, H(4), H(5)); $J = 8.6$, $J = 6.6$, $J = 1.1$); 7.86 (д, 2H, H(3), H(6), $J = 8.6$);

7.86–7.93 (м, 4H, H(2), H(3), H(6), H(7)); 8.22 (д, 2H, H(1), H(8), $J = 8.8$). Спектр

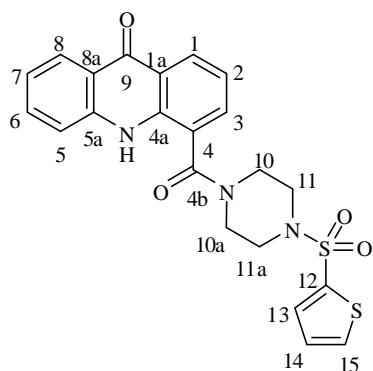
ЯМР ^{13}C : 40.88 (C(11a)); 45.86 (C(11)); 46.09 (C(10a)); 46.49 (C(10)); 120.41

(C(13)); 121.86 (C(1a), C(8a)); 125.58 (C(2), C(7)); 127.71 (C(1), C(8)); 130.01 (C(3),

C(6)); 131.34 (C(9)); 132.70 (C(14)); 134.54 (C(15)); 136.42 (C(12)); 140.35 (C(4),

C(5)); 148.57 (C(4a), C(5a)); 165.78 (C(9a)).

4-(4-(Тиофен-2-илсульфонил)пиперазин-1-карбонил)акридин-9(10H)-он (30)



Выход: 76 %, желтые кристаллы, т.пл. 242-244 °С.

Найдено (%): С, 58.35; Н, 4.27; N, 9.31. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$.

Вычислено (%): С, 58.26; Н, 4.22; N, 9.27. Масс-спектр,

m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 453.5337 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H :

2.78–2.84 (м, 2H, $\text{H}_2(11)$); 3.12–3.16 (м, 2H, $\text{H}_2(11a)$); 3.36–

3.39 (м, 2H, $\text{H}_2(10a)$); 4.07–4.12 (м, 2H, $\text{H}_2(10)$); 7.30–7.36

(м, 2H, H(2), H(6)); 7,69 (д.д, 1H, H(5), $J = 7,3$, $J = 1.6$); 7.73–7.77 (м, 1H, H(7)); 8.01

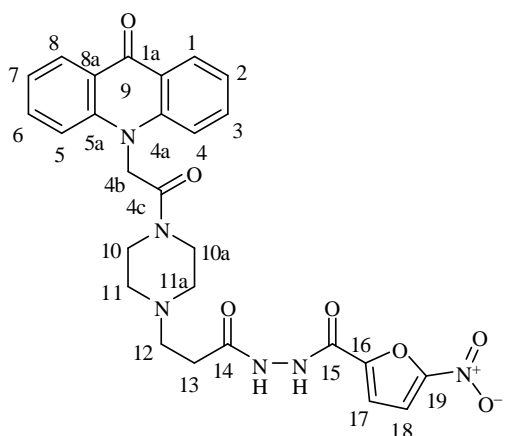
(д, 1H, H(3), $J = 8.5$); 8.26 (д.д, 1H, H(8), $J = 8.0$, $J = 1.5$); 8.37 (д.д., 1H, H(1), $J =$

8.1, $J = 1.5$); 10.92 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 40.92 (C(11a)); 45.88 (C(11)); 46.04 (C(10a)); 46.55 (C(10)); 118.73 (C(8a)); 121.24 (C(5)); 121.6 (C(2)); 121.65 (C(1a)); 121.01 (C(7)); 124.43 (C(14)); 125.22 (C(4)); 125.56 (C(15)); 126.36 (C(8)); 127.94 (C(3)); 129.21 (C(13)); 132.60 (C(6)); 134.36 (C(1)); 136.33 (C(12)); 137.82 (C(5a)); 141.61 (C(4a)); 166.50 (C(4b)); 177.18 (C(9)).

Методика синтеза соединения 33.

Соединение **20a** 0.02 моль суспендируют в 40 мл метанола, прибавляют 0.03 моль метилакрилата. Перемешивают 24 часа, растворитель отгоняют в вакууме и сушат. Эфир **31** растворяют в 50 мл этанола и прибавляют 0.04 моль гидразин-гидрата. Кипятят 10 часов, растворитель отгоняют, продукт сушат в вакууме. Полученный гидразид **32** растворяют в 40 мл дихлорметана, прибавляют 1 мл пиридина, охлаждают до 0 °С и добавляют 0.022 моль 5-нитрофуран-2-карбонил хлорида. Перемешивают 8 часов, упаривают, остаток очищают хроматографией.

5-Нитро-*N'*-(3-(4-(2-(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетил)пиперазин-1-ил)пропаноил)фуран-2-карбогидразид (33)



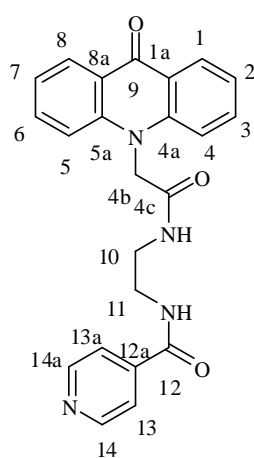
Выход: 59 %, желтый порошок, т.пл. 211-213 °С. Найдено (%): С, 59.55; Н, 4.84; N, 15.34. $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_7$. Вычислено (%): С, 59.34; Н, 4.80; N, 15.38. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 546.5311 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 2.42–2.49 (м, 4H, $\text{H}_2(12)$, $\text{H}_2(13)$); 2.62–2.67 (м, 2H, $\text{H}_2(11)$); 2.68–2.73 (м, 2H, $\text{H}_2(11a)$); 3.50–3.56 (м, 2H, $\text{H}_2(10)$); 3.73–3.79 (м, 2H, $\text{H}_2(10a)$); 5.52 (с, 2H, H(4b));

7.34 (т, 2H, H(2), H(7), $J = 7.4$); 7.49 (д, 1H, H(17), $J = 3.8$); 7.55 (д, 1H, H(4), H(5), $J = 8.8$); 7.76–7.83 (м, 3H, H(3), H(6), H(18)); 8.35 (д.д, 2H, H(1), H(8), $J = 8$, $J = 1.4$); 10.26 (с, 1H, NH); 10.93 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 31.83 (C(12)); 42.19 (C(11)); 44.83 (C(11a)); 47.79 (C(13)); 52.67 (C(10)); 53.16 (C(10a)); (C(10)); 53.99 (C(4b)); 113.85 (C(17)); 116.57 (C(4), C(5)); 121.83 (C(2), C(7)); 122.00 (C(1a), C(8a)); 126.90 (C(1), (8)); 134.44 (C(3), C(6)); 142.95 (C(4a), C(5a)); 147.94 (C(18)); 152.17 (C(16)); 155.66 (C(19)); 165.18 (C(15)); 170.35 (C(4c)); 177.18 (C(9)).

Общая методика синтеза соединений 35, 36.

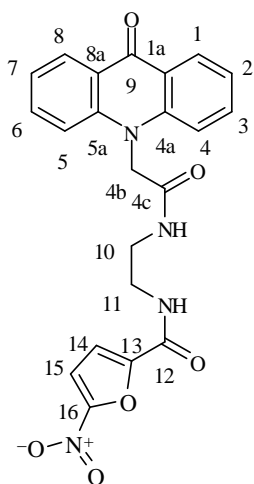
К 0.01 моль АУК в 20 мл DMF, прибавляют 0.01 моль CDI, раствор перемешивают 30 минут и прибавляют его к 15 мл этилендиамина. Перемешивают 4 часа, упаривают в вакууме досуха. Прибавляют 30 мл DCM и 0.01 моль хлорангидрида карбоновой кислоты и 0.01 моль Ru, перемешивают 24 часа. Затем промывают водой, органический слой концентрируют и очищают препаративной хроматографией.

N-(2-(2-(9-Оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетида)этил)изоникотинамид (35)



Выход: 97 %, белый порошок, т.пл. 226-228 °С. Найдено (%): С, 68.87; Н, 5.08; N, 13.83. $C_{23}H_{20}N_4O_3$. Вычислено (%): С, 68.99; Н, 5.03; N, 13.99. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 400.4202 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР 1H : 3.32–3.47 (м, 4Н, $H_2(10)$, $H_2(11)$); 5.12 (с, 2Н, $H_2(4b)$); 7.32 (т, 2Н, Н(2), Н(7), $J = 7.4$); 7.58 (д, 2Н, Н(4), Н(5), $J = 8.7$); 7.70 (д, 2Н, Н(13), Н(13a), $J = 6$); 7.74 (ддд, 2Н, Н(3), Н(6), $J = 8.7$, $J = 7$, $J = 1.7$); 8.34 (д.д., 2Н, Н(1), Н(8), $J = 7.9$, $J = 1.6$); 8.53 (т, 1Н, NH, $J = 5.8$); 8.71 (д, 2Н, Н(14), Н(14a), $J = 3.9$); 8.77 (т, 1Н, NH, $J = 5.6$). Спектр ЯМР ^{13}C : 38.85 (C(10), C(11)); 49.61(C(4b)); 116.36 (C(4), C(5)); 121.79 (C(14)); 121.89 (C(2), C(7)); 122.12 (C(1a), C(8a)); 126.94 (C(1), (8)); 134.52 (C(3), C(6)); 141.98 (C(13)); 142.98 (C(4a), C(5a)); 150.48 (C(12a)); 165.35 (C(12)); 167.83 (C(4c)); 177.30 (C(9)).

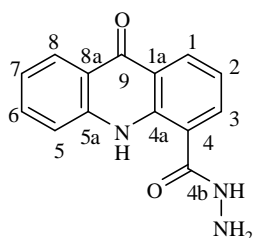
5-Нитро-*N*-(2-(2-(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетида)этил)фуран-2-карбоксамид (36)



Выход: 91 %, белый порошок, т.пл. 213-215 °С. Найдено (%): С, 60.83; Н, 4.18; N, 12.90. $C_{22}H_{18}N_4O_6$. Вычислено (%): С, 60.88; Н, 4.13; N, 13.02. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 434.4013 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР 1H : 3.31–3.42 (м, 4Н, $H_2(10)$, $H_2(11)$); 5.11 (с, 2Н, $H_2(4b)$); 7.32 (т, 2Н, Н(2), Н(7), $J = 7.4$); 7.37 (д, 1Н, Н(14), $J = 3.8$); 7.58 (д, 2Н, Н(4), Н(5), $J = 8.7$); 7.75–7.79 (м, 3Н, Н(3), Н(6), Н(15)); 8.34 (д.д., 2Н, Н(1), Н(8), $J = 8$, $J = 1.8$); 8.52 (т, 1Н, NH, $J = 5.8$); 8.88 (т, 1Н, NH, $J = 5.8$). Спектр ЯМР ^{13}C : 38.79 C(10); 39.10

C(11); 49.61(C(4b)); 113.96 (C(14)); 116.04(C(15)); 116.36 (C(4), C(5)); 121.87 (C(2), C(7)); 122.12 (C(1a), C(8a)); 126.93 (C(1), (8)); 134.55 (C(3), C(6)); 142.98 (C(4a), C(5a)); 148.86 (C(13)); 151.77 (C(16)); 156.77 (C(12)); 167.78 (C(4c)); 177.30 (C(9)).

9-Оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбогидразид (37)

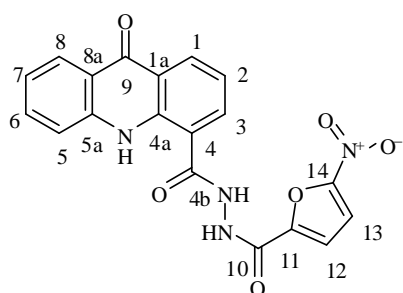


Выход: 88 %, желтые кристаллы, т.пл. °С. Найдено (%): С, 66.32; Н, 4.34; N, 16.66. $C_{14}H_{11}N_3O_2$. Вычислено (%): С, 66.40; Н, 4.38; N, 16.59. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 253.2564 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР 1H : 4.72 (уш. с, 2H, NH_2); 7.29–7.35 (м, 2H, H(2), H(6)); 7.69–7.73 (м, 1H, H(5)); 7.74–7.78 (м, 1H, H(3)); 8.16 (д, 1H, H(7), $J = 7.1$); 8.21–8.26 (м, 1H, H(8)); 8.42 (д, 1H, H(1), $J = 7.9$, $J = 1$); 10.28 (с, 1H, NHак); 12.28 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 118.35 (C(8a)); 118.79 (C(5)); 120.52 (C(2)); 120.89 (C(1a)); 121.97 (C(7)); 122.39 (C(4)); 126.37 (C(8)); 130.27 (C(3)); 132.92 (C(6)); 134.47 (C(1)); 140.45 (C(5a)); 140.49 (C(4a)); 167.18 (C(4b)); 177.01 (C(9)).

Общая методика синтеза соединений 38, 39.

К 0.05 моль гидразида в 15 мл DMF, прибавляют 0.01 моль Ru и 0.07 моль хлорангидрида 5-нитрофуран-2-карбонил хлорида, перемешивают 24 часа. Раствор выливают в воду, отфильтровывают. Перекристаллизовывают из DMF.

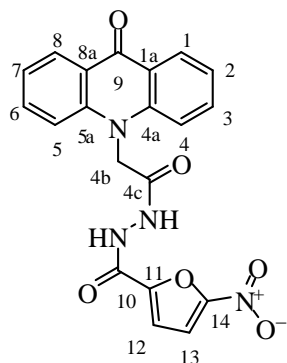
N'-(5-Нитрофуран-2-карбонил)-9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбогидразид (38)



Выход: 91 %, желтые кристаллы, т.пл. 275-277 °С. Найдено (%): С, 58.16; Н, 3.07; N, 14.27. $C_{19}H_{12}N_4O_6$. Вычислено (%): С, 58.28; Н, 3.11; N, 14.33. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 392.3219 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР 1H : 7.32–7.37 (м, 1H, H(2)); 7.40–7.45 (м, 1H, H(6)); 7.64 (д, 1H, H(12), $J = 3.9$); 7.80–7.87 (м, 2H, H(5), H(7)); 7.85 (д, 1H, H(13), $J = 3.9$); 8.23–8.27 (м, 1H, H(3)); 8.32–8.35 (м, 1H, H(8)); 8.51–8.54 (м, 1H, H(1)); 11.16 (с, 1H, NHак); 11.26 (с, 1H, NH); 11.98 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 113.74 (C(12)); 117.32 (C(13)); 117.49 (C(8a)); 118.90 (C(5)); 120.69 (C(2)); 120.98 (C(1a)); 122.14 (C(7)); 122.70 (C(4)); 126.37 (C(8)); 131.47 (C(3)); 133.81 (C(6)); 134.64

(C(1)); 140.56 (C(5a)); 140.61 (C(4a)); 146.63 (C(11)); 152.54 (C(10)); 156.59 (C(14)); 167.56 (C(4b)); 176.96 (C(9)).

5-Нитро-N'-(2-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетил)фуран-2-карбогидразид (39)

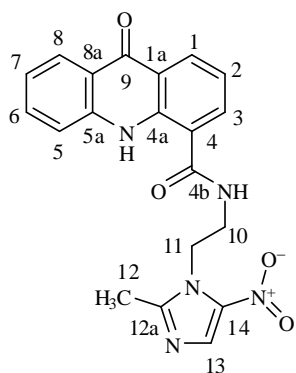


Выход: 94 %, желтые кристаллы, т.пл. 289-291 °С. Найдено (%): С, 59.12; Н, 3.47; N, 13.79. $C_{20}H_{14}N_4O_6$. Вычислено (%): С, 59.07; Н, 3.44; N, 13.77. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 406.0923 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР 1H : 5.37 (с, 2H, $H_2(4b)$); 7.38 (т, 2H, H(2), H(7), $J = 7.4$); 7.52 (д, 1H, H(12), $J = 3.8$); 7.68–7.71 (2H, H(4), H(5)); 7.76 (д, 1H, H(13), $J = 3.8$); 7.82–7.87 (м, 2H, H(3), H(6)); 8.36 (д.д., 2H, H(1), H(8), $J = 8$, $J = 1.8$); 10.76 (с, 1H, NH); 11.10 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 48.13(C(4b)); 113.66 (C(12)); 116.39 (C(13)); 117.21 (C(4), C(5)); 121.87 (C(2), C(7)); 122.09 (C(1a), C(8a)); 127.05 (C(1), (8)); 134.54 (C(3), C(6)); 142.93 (C(4a), C(5a)); 146.67 (C(11)); 152.40 (C(10)); 155.93 (C(14)); 167.33 (C(4c)); 177.26 (C(9)).

Общая методика синтеза соединений 40-43, 45, 50.

К суспензии 0.015 моль кислоты (АУК или 4-КА) в 20 мл DMF, прибавляют порциями 0.015 моль CDI, перемешивают до прекращения выделения CO_2 , затем прибавляют 0.015 моль амина (для гидрохлоридов аминов вводят дополнительно эквивалент TEA). Перемешивают 24 часа, упаривают DMF, добавляют 150 мл воды, перемешивают 10 мин, выпавший продукт отфильтровывают, промывают 50 мл воды и сушат.

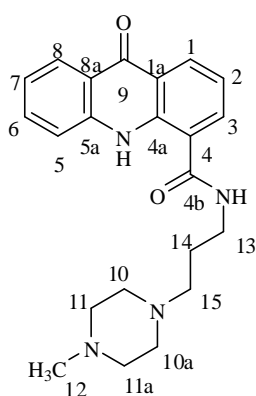
N-(2-(2-Метил-5-нитроо-1H-имидазол-1-ил)этил)-9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбоксамид (40)



Выход: 85 %, желтые кристаллы, т.пл. 228-230 °С. Найдено (%): С, 61.45; Н, 4.40; N, 17.85. $C_{20}H_{17}N_5O_4$. Вычислено (%): С, 61.38; Н, 4.38; N, 17.89. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 391.3803 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР 1H : 2.41 (с, 1H, $H_3(12)$); 3.77 (квинтет, 2H, $H_2(11)$, $J = 5.7$); 4.55 (т, 2H, $H_2(10)$, $J = 5.7$); 7.29–7.37 (м, 2H, H(2), H(6)); 7.68–7.72 (м, 1H, H(5)); 7.74–

7.79 (м, 1H, H(7)); 8.05–8.09 (м, 2H, H(3), H(13)); 8.23 (д, 1H, H(8), $J = 8$); 8.44 (д, 1H, H(1), $J = 7.9$); 9.20 (т, 1H, NH, $J = 5.8$); 12.05 (с, 1H, NHак). Спектр ЯМР ^{13}C : 14.31 (C(12)); 39.06 (C(11)); 45.75 (C(10), 118.55 (C(12a)); 118.86 (C(8a)); 120.45 (C(5)); 120.91 (C(1a)); 122.05 (C(7)); 122.45 (C(4)); 126.33 (C(8)); 130.87 (C(3)); 133.15 (C(6)); 134.52 (C(1)); 139.21 (C(13)); 140.38 (C(5a)); 140.57 (C(4a)); 151.85 (C(14)); 168.64 (C(4b)); 176.95 (C(9)).

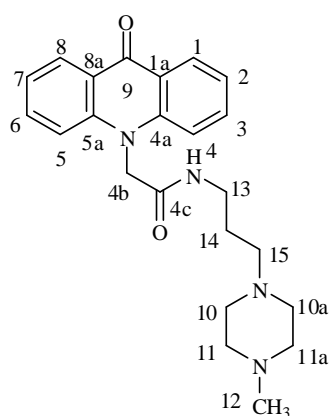
***N*-(3-(4-Метилпиперазин-1-ил)пропил)-9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбоксамид (41)**



Выход: 87 %, желтые кристаллы, т.пл. 219-221 °С. Найдено (%): С, 69.72; Н, 6.88; N, 14.82. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено (%): С, 69.82; Н, 6.92; N, 14.80. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 378.4672 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 1.71–1.79 (м, 2H, H₂(15)); 2.13 (с, 3H, H₃(12)); 2.17–2.49 (м, 10H, H₂(10), H₂(10a), H₂(11), H₂(11a), H₂(14)); 3.43–3.48 (м, 2H, H₂(13)); 7.28–7.37 (м, 2H, H(2), H(6)); 7.72–7.78 (м, 2H, H(5), H(7)); 8.21–8.26 (м, 2H, H(3), H(8)); 8.42–

8.46 (м, 1H, H(1)); 9.03 (с, 1H, NH); 12.48 (с, 1H, NHак). Спектр ЯМР ^{13}C : 26.32 (C(12)); 38.58 (C(13)); 46.19 (C(10), C(10a)); 53.15 (C(11), C(11a)); 55.21 (C(14)); 56.19 (C(15)); 118.86 (C(8a)); 119.02 (C(5)); 120.36 (C(2)); 120.9 (C(1a)); 122.08 (C(7)); 122.38 (C(4)); 126.32 (C(8)); 130.54 (C(3)); 133.41 (C(6)); 134.43 (C(1)); 140.49 (C(5a)); 140.77 (C(4a)); 168.05 (C(4b)); 177.02 (C(9)).

***N*-(3-(4-Метилпиперазин-1-ил)пропил)-2-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетамид (42)**

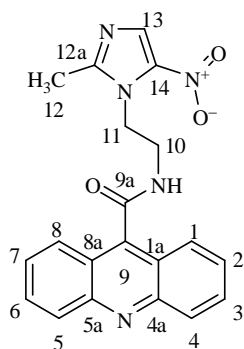


Выход: 88 %, желтые кристаллы, т.пл. 202-204 °С. Найдено (%): С, 70.48; Н, 7.25; N, 14.22. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено (%): С, 70.38; Н, 7.19; N, 14.27. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 392.4944 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 1.55–1.63 (м, 2H, H₂(15)); 2.13 (с, 3H, H₃(12)); 2.17–2.45 (м, 10H, H₂(10), H₂(10a), H₂(11), H₂(11a), H₂(14)); 3.12–3.20 (м, 2H, H₂(13)); 5.14 (с, 2H, H₂(4b)); 7.35 (т, 2H, H(2), H(7), $J = 7.4$); 7.61 (д, 2H, H(4), H(5), $J = 8.7$); 7.80 (ддд, 2H, H(3), H(6), $J = 8.6$, $J = 7$, $J = 1.7$); 8.33–8.38

8.33–8.38

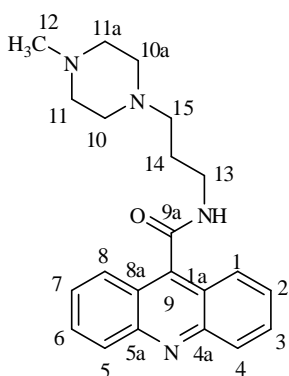
(м, 3H, H(1), H(8), NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 26.72 (C(12)); 37.66 (C(13)); 46.22 (C(10), C(10a)); 49.45 (C(11), C(11a)); 53.18 (C(14)); 55.21 (C(15)); 55.81 (C(4b)); 116.37 (C(4), C(5)); 121.93 (C(2), C(7)); 122.16 (C(1a), C(8a)); 127.00 (C(1), (8)); 134.5 (C(3), C(6)); 142.97 (C(4a), C(5a)); 167.30 (C(4c)); 177.27 (C(9)).

***N*-(2-(2-Метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил)акридин-9-карбоксамид (43)**

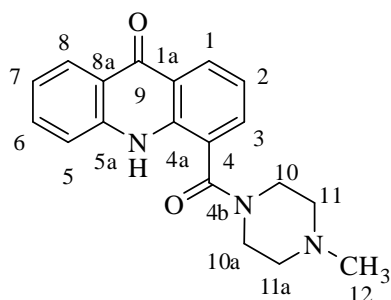


Выход: 75 %, светло-желтые кристаллы, т.пл. 234-236 °С. Найдено (%): C, 63.91; H, 4.57; N, 18.62. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$. Вычислено (%): C, 63.99; H, 4.56; N, 18.66. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 375.3808 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 2.46 (с, 3H, $\text{H}_3(12)$); 4.00 (квинтет, 2H, $\text{H}_2(11)$, $J = 6.1$); 4.57 (т, 2H, $\text{H}_2(10)$, $J = 6.1$); 7.62–7.67 (м, 2H, H(4), H(5)); 7.74 (д, 2H, H(3), H(6), $J = 8.6$); 7.90 (дд, 2H, H(2), H(7), $J = 8.2$, $J = 7.1$); 8.17–8.23 (м, 3H, H(1), H(8), H(13)); 9.26 (т, 1H, NH, $J = 5.7$). Спектр ЯМР ^{13}C : 14.70 (C(12)); 38.49 (C(11)); 46.01 (C(10), 122.01 (C(1a), C(8a)); 125.91 (C(2), C(7)); 127.21 (C(1), C(8)); 129.74 (C(3), C(6)); 131.16 (C(9)); 133.81 (C(12a)); 139.21 (C(13)); 142.07 (C(4), C(5)); 148.59 (C(4a), C(5a)); 152.12 (C(14)); 166.97 (C(9a)).

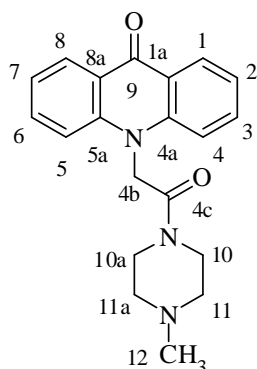
***N*-(3-(4-Метилпиперазин-1-ил)пропил)акридин-9-карбоксамид (44)**



Выход: 85 %, желтые кристаллы, т.пл. 220-222 °С. Найдено (%): C, 72.82; H, 7.15; N, 15.42. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$. Вычислено (%): C, 72.90; H, 7.23; N, 15.46. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 362.4684 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 1.78–1.86 (м, 2H, $\text{H}_2(15)$); 2.12 (с, 3H, $\text{H}_3(12)$); 2.16–2.47 (м, 10H, $\text{H}_2(10)$, $\text{H}_2(10a)$, $\text{H}_2(11)$, $\text{H}_2(11a)$, $\text{H}_2(14)$); 3.51–3.57 (м, 2H, $\text{H}_2(13)$); 7.65–7.71 (м, 2H, H(4), H(5)); 7.90 (т, 2H, H(3), H(6), $J = 7.6$); 8.00 (т, 2H, H(2), H(7), $J = 8.6$); 8.20 (д, 2H, H(1), H(8), $J = 8.8$); 9.06 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 26.64 (C(12)); 38.12 (C(13)); 46.20 (C(10), C(10a)); 53.15 (C(11), C(11a)); 55.26 (C(14)); 55.90 (C(15)); 122.23 (C(1a), C(8a)); 126.08 (C(2), C(7)); 127.16 (C(1), C(8)); 129.76 (C(3), C(6)); 131.10 (C(9)); 142.96 (C(4), C(5)); 148.67 (C(4a), C(5a)); 166.28 (C(9a)).

4-(4-Метилпиперазин-1-карбонил)акридин-9(10H)-он (45)

Выход: 85 %, желтые кристаллы, т.пл. 144-146 °С. Найдено (%): С, 71.52; Н, 5.64; N, 12.78. $C_{19}H_{19}N_3O_2$. Вычислено (%): С, 71.01; Н, 5.96; N, 13.07. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 321.3731 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР 1H : 2.12–2.36 (м, 5H, $H_2(11)$, $H_3(12)$); 2.39–2.61 (м, 2H, $H_2(11a)$); 3.09–3.31 (м, 2H, $H_2(10)$); 3.64–3.68 (м, 2H, $H_2(10a)$); 7.28–7.34 (м, 2H, $H(2)$, $H(6)$); 7.66 (д.д., 1H, $H(5)$, $J = 7.2$, $J = 1.6$); 7.75 (д.д.д., 1H, $H(7)$, $J = 8.4$, $J = 6.9$, $J = 1.6$); 7.9 (д, 1H, $H(3)$, $J = 8.5$); 8.24 (д.д., 1H, $H(8)$, $J = 8.0$, $J = 1.5$); 8.34 (д.д., 1H, $H(1)$, $J = 8.0$, 1.5); 10.83 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 42.07 (C(10)); 46.09 (C(12)); 47.2 (C(10a)); 54.26 (C(11a)); 55.1 (C(11)); 118.63 (C(8a)); 120.94 (C(5)); 121.1 (C(2)); 121.57 (C(1a)); 122.11 (C(7)); 125.01 (C(4)); 126.26 (C(8)); 127.82 (C(3)); 132.54 (C(6)); 134.16 (C(1)); 137.72 (C(5a)); 141.5 (C(4a)); 166.59 (C(4b)); 177.08 (C(9)).

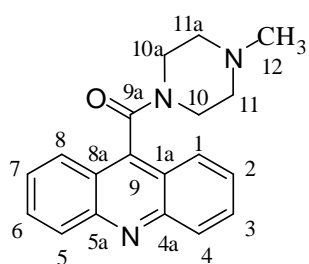
10-(2-(4-Метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)акридин-9(10H)-он (50)

Выход: 90 %, белый порошок, т.пл. 247-249 °С. Найдено (%): С, 71.95; Н, 6.71; N, 12.84. $C_{20}H_{21}N_3O_2$. Вычислено (%): С, 71.62; Н, 6.31; N, 12.53. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 335.3995 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР 1H : 2.27 (с, 3H, $H_3(12)$); 2.32–2.37 (м, 2H, $H_2(11a)$); 2.49–2.55 (м, 2H, $H_2(11)$); 3.48–3.54 (м, 2H, $H_2(10a)$); 3.70–3.76 (м, 2H, $H_2(10)$); 5.50 (с, 2H, $H(4b)$); 7.34 (т, 2H, $H(2)$, $H(7)$, $J = 7.4$); 7.53 (д, 2H, $H(4)$, $H(5)$, $J = 8.7$); 7.77–7.81 (м, 2H, $H(3)$, $H(6)$); 8.36 (д.д., 2H, $H(1)$, $H(8)$, $J = 8.0$, $J = 1.7$). Спектр ЯМР ^{13}C : 42.08 (C(10)); 44.73 (C(10a)); 46.21 (C(12)); 47.81 (C(4b)); 54.81 (C(11a)); 55.27 (C(11)); 116.54 (C(4), C(5)); 121.78 (C(2), C(7)); 122.02 (C(1a), C(8a)); 126.92 (C(1), (8)); 134.42 (C(3), C(6)); 142.94 (C(4a), C(5a)); 165.20 (C(4c)); 177.20 (C(9)).

Методика синтеза акридин-9-ил(4-метилпиперазин-1-ил)метанона (53)

Смесь 0.01 моль 9-КА и 10 мл тионилхлорида, кипятят 4 часа. Избыток тионилхлорида отгоняют в вакууме, к остатку добавляют 10 мл бензола и снова отгоняют. К смеси высушенного в вакууме хлорангидрида и 15 мл дихлорметана,

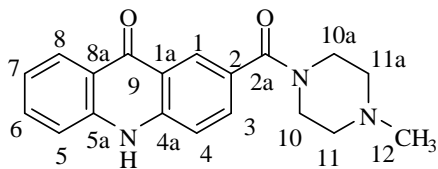
охлажденной до 0 °С, прибавляют раствор 0.02 моль триэтиламина и 0.012 моль N-метилпиперазина в 5мл дихлорметана, перемешивают 24 часа, растворитель отгоняют, добавляют 20 мл воды и растирают, осадок фильтруют и сушат.



Выход: 95 %, желтые кристаллы, т.пл. 167-169 °С. Найдено (%): С, 75.12; Н, 6.56; N, 14.12. $C_{19}H_{19}N_3O$ Вычислено (%): С, 74.73; Н, 6.27; N, 13.76. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 305.3737 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР 1H : 2.07–2.12 (м, 2H, $H_2(11)$); 2.19 (с, 3H, $H_3(12)$); 2.54–2.59 (м, 2H, $H_2(11a)$); 2.94–2.99 (м, 2H, $H_2(10)$); 3.94–4.01 (м, 2H, $H_2(10a)$); 7.71(д.д.д., 2H, $H(3)$, $H(6)$, $J = 8.33$, $J = 6.89$, $J = 1.14$); 7.89–7.94 (м, 4H, $H(2)$, $H(4)$, $H(5)$, $H(7)$); 8.21–8.24 (м, 2H, $H(1)$, $H(8)$). Спектр ЯМР ^{13}C : 42.08 (C(12)); 44.73 (C(10)); 46.65 (C(10a)); 53.34 (C(11)); 54.8 (C(11a)); 121.88 (C(1a), C(8a)); 125.61 (C(2), C(7)); 127.68 (C(1), C(8)); 130.00 (C(3), C(6)); 131.3 (C(9)); 141.14 (C(4), C(5)); 148.59 (C(4a), C(5a)); 165.24 (C(9a)).

Методика синтеза 2-(4-метилпиперазин-1-карбонил)акридин-9(10H)-она (56)

Смесь 0.01 моль кислоты 2-КА и 0.011 моль тионилхлорида в 20 мл дихлорметана, кипятят 9 часов. Растворитель отгоняют в вакууме, к остатку добавляют 10 мл бензола и снова отгоняют. К смеси высушенного в вакууме хлорангидрида и 15 мл дихлорметана, охлажденной до 0 °С, прибавляют раствор 0.02 моль триэтиламина и 0.01 моль N-метилпиперазина в 5 мл дихлорметана, перемешивают 24 часа, растворитель отгоняют, добавляют 20 мл воды и растирают, осадок фильтруют и сушат.



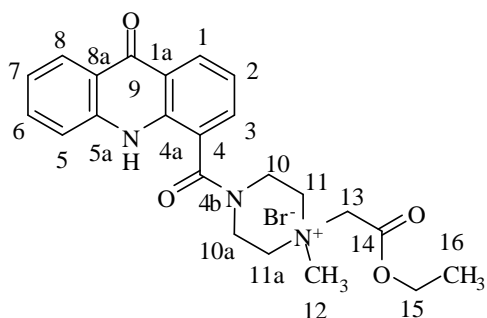
Выход: 77 %, желтые кристаллы, т.пл. 187-189 °С. Найдено (%): С, 71.49; Н, 6.16; N, 13.47. $C_{19}H_{19}N_3O_2$. Вычислено (%): С, 71.02; Н, 5.95; N, 13.07. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 321.3731 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР 1H : 2.22 (с, 3H, $H_3(12)$); 2.28–2.42 (м, 4H, $H_2(11)$, $H(11a)$); 3.44–3.73 (м, 4H, $H_2(10)$, $H(10a)$); 7.29–7.32 (м, 1H, $H(7)$); 7.55–7.61 (м, 2H, $H(5)$, $H(6)$); 7.74–7.80 (м, 2H, $H(3)$, $H(4)$); 8.21–8.26 (м, 2H, $H(1)$, $H(8)$); 11.95 (с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 40.5 (C(10), C(10a)); 46.1 (C(12)); 55.04 (C(11), C(11a)); 118.01 (C(5)); 118.08 (C(4));

120.02 (C(8a)); 121.12 (C(1a)); 122.07 (C(7)); 125.71 (C(8)); 126.51 (C(1)); 128.46 (C(2)); 132.93 (C(6)); 134.3 (C(3)); 141.31 (C(5a)); 141.94 (C(4a)); 168.99 (C(2a)); 177.07 (C(9)).

Общая методика синтеза четвертичных аммониевых солей

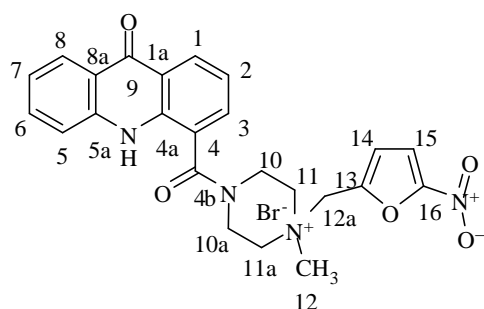
Производное третичного амина в количестве 0.002 моль растворяют в 7 мл ацетонитрила и добавляют 0.003 моль кватернизирующего агента. Смесь перемешивают 24 часа, в результате продукт выпадает в осадок, его отфильтровывают, промывают ацетонитрилом, диэтиловым эфиром и сушат в вакууме.

1-Метил-1-(2-этоксипропан-2-ил)-4-(9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбонил)пиперазин-1-ий бромид (46)



Выход: 93 %, белые кристаллы, т.пл 190-192 °С. Найдено (%): С, 56.97; Н, 5.66; N, 8.93. $C_{23}H_{26}BrN_3O_4$. Вычислено (%): С, 56.56; Н, 5.37; N, 8.60. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 408.4697 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР 1H : 1.26 (т, 3H, $H_3(16)$, $J = 7.2$); 3.38 (с, 3H, $H_3(12)$); 3.52–4.09 (м, 8H, $H_2(10)$, $H_2(10a)$, $H_2(11)$, $H_2(11a)$); 4.25 (кв, 2H, $H_2(15)$, $J = 7.2$); 4.66 (уш. с, 2 H, $H_2(13)$); 7.31 (д.д.д., 1H, $H(7)$, $J = 8.1$, $J = 7.0$, $J = 1.1$); 7.36 (д.д., 1H, $H(6)$, $J = 8.5$, $J = 7.2$); 7.73–7.79 (м, 2H, $H(2)$, $H(5)$); 7.95 (д, 1H, $H(3)$, $J = 8.5$); 8.24 (д.д., 1H, $H(8)$, $J = 8.1$, $J = 1.5$); 8.38 (д.д., 1H, $H(1)$, $J = 8.0$, $J = 1.1$); 10.88 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 14.29 (C(16)); 47.89 (C(10), C(10a)); 60.25 (C(12)); 61.14 (C(11), C(11a)); 62.62 (C(13)); 65.4 (C(15)); 118.75 (C(8a)); 121.02 (C(5)); 121.12 (C(2)); 121.75 (C(1a)); 122.25 (C(7)); 123.45 (C(4)); 126.26 (C(8)); 128.5 (C(6)); 132.8 (C(1)); 134.16 (C(3)); 137.81 (C(5a)); 141.46 (C(4a)); 164.89 (C(14)); 167 (C(4b)); 177.06 (C(9)).

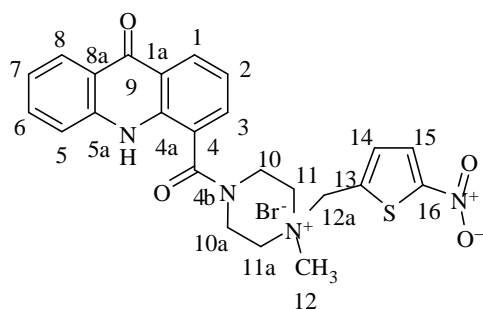
1-Метил-1-((5-нитрофуран-2-ил)метил)-4-(9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбонил)пиперазин-1-ий бромид (47)



Выход: 91 %, желтые кристаллы, т.пл 213-215 °С. Найдено (%): С, 55.21; Н, 4.57; N, 10.73. $C_{24}H_{23}BrN_4O_5$. Вычислено (%): С, 54.66; Н, 4.40; N,

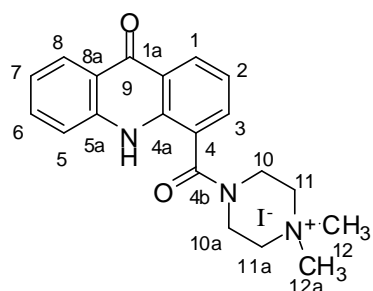
10.62. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 447.4627 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 3.29 (с, 3H, $\text{H}_3(12)$); 3.40 – 4.55 (м, 8H, $\text{H}_2(10)$, $\text{H}_2(10a)$, $\text{H}_2(11)$, $\text{H}_2(11a)$); 5.11 (с, 2H, $\text{H}_2(12a)$); 7.28 (д, 1H, $\text{H}(14)$, $J = 3.8$); 7.34–7.39 (м, 2H, $\text{H}(5)$, $\text{H}(7)$); 7.73–7.79 (м, 2H, $\text{H}(2)$, $\text{H}(6)$); 7.83 (д, 1H, $\text{H}(15)$, $J = 3.8$); 7.9 (д, 1H, $\text{H}(3)$, $J = 8.4$); 8.24 (д.д., 1H, $\text{H}(8)$, $J = 8.1$, $J = 1.5$); 8.37 (д.д., 1H, $\text{H}(1)$, $J = 8.01$, $J = 1.14$); 10.84 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 45.3 (C(10), C(10a)); 46.88 (C(12)); 49.05 (C(12a)); 58.96 (C(11), C(11a)); 113.72 (C(14)); 118.62 (C(15)); 120.81 (C(8a)); 121.04 (C(5)); 121.15 (C(2)); 121.76 (C(1a)); 122.23 (C(7)); 123.55 (C(4)); 126.26 (C(8)); 128.45 (C(6)); 132.82 (C(1)); 134.09 (C(3)); 137.76 (C(5a)); 141.46 (C(4a)); 145.96 (C(13)); 153.41 (C(16)); 167.02 (C(4b)); 177.07 (C(9)).

1-Метил-1-((5-нитротиофен-2-ил)метил)-4-(9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбонил)пиперазин-1-ий бромид (48)



Выход: 92 %, желтые кристаллы, т.пл 221–223 °С. Найдено (%): С, 53.22; Н, 4.32; N, 10.38. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{S}$. Вычислено (%): С, 53.04; Н, 4.27; N, 10.31. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 463.5284 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 3.23 (с, 3H, $\text{H}_3(12)$); 3.40–4.55 (м, 8H, $\text{H}_2(10)$, $\text{H}_2(10a)$, $\text{H}_2(11)$, $\text{H}_2(11a)$); 5.14 (с, 2H, $\text{H}_2(12a)$); 7.30–7.34 (м, 1H, $\text{H}(5)$); 7.35–7.39 (м, 1H, $\text{H}(7)$); 7.57 (д, 1H, $\text{H}(14)$, $J = 4.2$); 7.71–7.77 (м, 2H, $\text{H}(2)$, $\text{H}(6)$); 7.79–7.82 (м, 1H, $\text{H}(3)$); 8.23–8.25 (м, 1H, $\text{H}(8)$); 8.26 (д, 1H, $\text{H}(15)$, $J = 4.2$); 8.36–8.40 (м, 1H, $\text{H}(1)$); 10.85 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 36.29 (C(10), C(10a)); 45.17 (C(12)); 58.66 (C(12a)); 61.32 (C(11), C(11a)); 118.52 (C(8a)); 121.05 (C(5)); 121.20 (C(2)); 121.70 (C(1a)); 122.28 (C(7)); 123.54 (C(4)); 126.31 (C(8)); 128.47 (C(6)); 130.25 (C(14)); 132.79 (C(1)); 134.06 (C(3)); 135.53 (C(13)); 136.07 (C(15)); 137.70 (C(5a)); 141.48 (C(4a)); 154.04 (C(16)); 166.92 (C(4b)); 177.08 (C(9)).

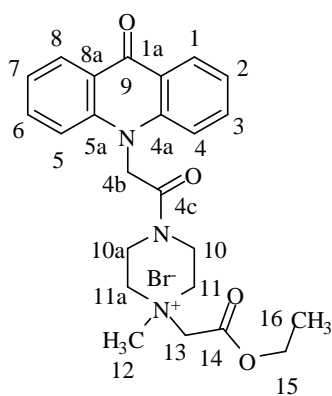
1,1-Диметил-4-(9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбонил)пиперазин-1-ий йодид (49)



Выход: 90 %, желтые кристаллы, т.пл. 189–191 °С. Найдено (%): С, 57.82; Н, 5.36; N, 10.13. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_2$. Вычислено (%): С, 57.70; Н, 5.33; N, 10.09. Масс-спектр,

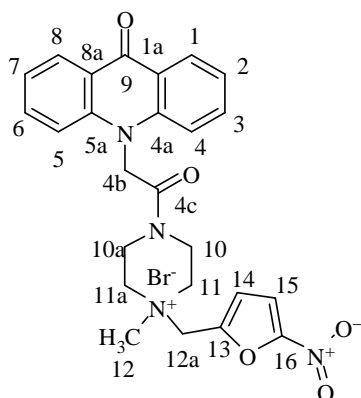
m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 336.4073 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 3.25 (с, 6H, $\text{H}_3(12)$, $\text{H}_3(12a)$); 3.41–4.52 (м, 8H, $\text{H}_2(10)$, $\text{H}_2(10a)$, $\text{H}_2(11)$, $\text{H}_2(11a)$); 7.33 (д.д.д., 1H, $\text{H}(7)$, $J = 8.1$, $J = 7.0$, $J = 1.1$); 7.34–7.37 (м., 1H, $\text{H}(6)$); 7.73–7.79 (м, 2H, $\text{H}(2)$, $\text{H}(5)$); 7.95 (д, 1H, $\text{H}(3)$, $J = 8.4$); 8.26 (д.д., 1H, $\text{H}(8)$, $J = 8.0$, $J = 1.4$); 8.36 (д.д., 1H, $\text{H}(1)$, $J = 7.9$, $J = 1.1$); 10.95 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 42.14 (C(12a)); 48.11 (C(10), C(10a)); 60.05 (C(12)); 61.34 (C(11), C(11a)); 118.55 (C(8a)); 121.01 (C(5)); 121.21 (C(2)); 121.85 (C(1a)); 122.35 (C(7)); 123.75 (C(4)); 126.26 (C(8)); 128.52 (C(6)); 132.86 (C(1)); 134.27 (C(3)); 137.61 (C(5a)); 141.58 (C(4a)); 167.10 (C(4b)); 177.05 (C(9)).

1-Метил-1-(2-этоксипиперазин-1-ил)-4-(2-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетил)пиперазин-1-ий бромид (51)



Выход: 94 %, белые кристаллы, т.пл. 221-223 °С. Найдено (%): С, 57.69; Н, 5.73; N, 8.56. $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_4$. Вычислено (%): С, 57.38; Н, 5.62; N, 8.36. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 422.4963 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 1.29–1.32 (м, 3H, $\text{H}_3(16)$); 3.44 (с, 3H, $\text{H}_3(12)$); 3.71–4.27 (м, 8H, $\text{H}_2(10)$, $\text{H}_2(10a)$, $\text{H}_2(11)$, $\text{H}_2(11a)$); 4.30 (кв. 2H, $\text{H}_2(15)$, $J = 7.1$); 4.72 (с, 2H, $\text{H}_2(13)$); 5.56–5.7 (м, 2H, $\text{H}_2(4b)$); 7.36 (т.д, 2H, $\text{H}(2)$, $\text{H}(7)$, $J = 7.5$, $J = 0.7$); 7.59 (д, 2H, $\text{H}(4)$, $\text{H}(5)$, $J = 8.7$); 7.8 (д.д.д., 2H, $\text{H}(3)$, $\text{H}(6)$, $J = 8.7$, $J = 6.9$, $J = 1.7$); 8.36 (д.д., 2H, $\text{H}(1)$, $\text{H}(8)$, $J = 7.9$, $J = 1.7$). Спектр ЯМР ^{13}C : 36.03 (C(16)); 38.8 (C(10), C(10a)); 47.84 (C(12)); 60.09 (C(4b)); 60.38 (C(11), C(11a)); 61.11 (C(13)); 62.69 (C(15)); 116.59 (C(4), C(5)); 121.93 (C(2), C(7)); 122.06 (C(1a), C(8a)); 127.00 (C(1), C(8)); 134.42 (C(3), C(6)); 142.85 (C(4a), C(5a)); 164.98 (C(14)); 165.93 (C(4c)); 177.2 (C(9)).

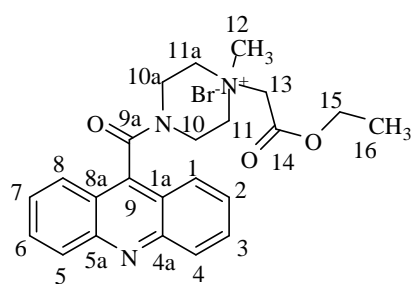
1-Метил-1-((5-нитрофуран-2-ил)метил)-4-(2-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетил)пиперазин-1-ий бромид (52)



Выход: 93 %, желтые кристаллы, т.пл. 230-232 °С. Найдено (%): С, 55.89; Н, 4.75; N, 10.56. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{BrN}_4\text{O}_5$. Вычислено (%): С, 55.46; Н, 4.65; N, 10.35. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 461.4893 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 3.29 (с, 3H, $\text{H}_3(12)$); 3.57–4.38 (м, 8H, $\text{H}_2(10)$, $\text{H}_2(10a)$,

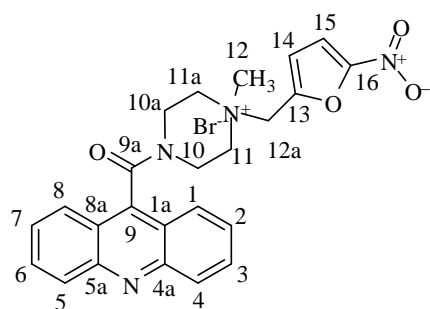
H₂(11), H₂(11a)); 5.09–5.12 (м, 2H, H₂(4b)); 5.57–5.76 (м, 2H, H₂(12a)); 7.31 (д, 1H, H(14), *J* = 3.8); 7.36 (т, 2H, H(2), H(7), *J* = 7.4); 7.60 (д, 2H, H(4), H(5), *J* = 8.8); 7.78–7.82 (м, 2H, H(3), H(6)); 7.83 (д, 1H, H(15), *J* = 3,8); 8.37 (д.д., 2H, H(1), H(8), *J* = 8.0, *J* = 1.7). Спектр ЯМР ¹³С: 36.04 (C(10)); 36.25 (C(10a)); 38.86 (C(12)); 46.44 (C(11)); 47.86 (C(4b)); 58.85 (C(12a)); 59.29 (C(11a)); 113.71 (C(15)); 116.6 (C(4), C(5)); 120.67 (C(14)); 121.93 (C(2), C(7)); 122.06 (C(1a), C(8a)); 127.01 (C(1), C(8)); 134.42 (C(3), C(6)); 142.87 (C(4a), C(5a)); 146.02 (C(13)); 162.78 (C(16)); 165.92 (C(4c)); 177.20 (C(9)).

4-(Акридин-9-карбонил)-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-1-метилпиперазин-1-ий бромид (54)



Выход: 90 %, белые кристаллы, т.пл. 203-205 °С. Найдено (%): С, 58.96; Н, 5.65; N, 8.98. C₂₃H₂₆BrN₃O₃. Вычислено (%): С, 58.48; Н, 5.55; N, 8.90. Масс-спектр, m/z (I_{отн} (%)): 392.4703 [M+H]⁺ (100). Спектр ЯМР ¹Н: 1.25 (т, 3H, H₃(16)); 3.37–3.56 (м, 7H, H₂ (11a), H₂(15), H₃(12)); 3.91–4.05 (м, 2H, H₂(11)); 4.20–4.26 (м, 2H, H₂(13)); 4.27–4.51 (м, 2H, H₂(10)); 4.63–4.76 (м, 2H, H₂(10a)); 7.71–7.75 (м, 2H, H(4), H(5)); 7.94 (д.д.д., 2H, H(3), H(6), *J* = 8.7, *J* = 6.7, *J* = 1.3); 7.99–8.05 (м, 2H, H(2), H(7)); 8.25 (д, 2H, H(1), H(8)). Спектр ЯМР ¹³С: 14.28 (C(16)); 35.4 (C(10), C(10a)); 47.96 (C(12)); 59.96 (C(11)); 60.22 (C(11a)); 60.45 (C(13)); 62.63 (C(15)); 122.03 (C(1a), C(8a)); 125.29 (C(2), C(7)); 127.88 (C(1), C(8)); 130.04 (C(3), C(6)); 131.37 (C(9)); 139.58 (C(4), C(5)); 148.58 (C(4a), (5a)); 164.63 (C(14)); 165.87 (C(9a)).

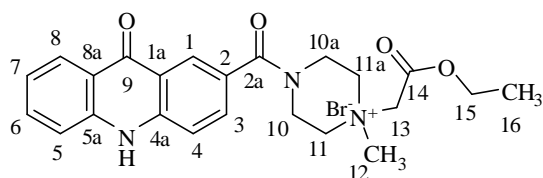
4-(Акридин-9-карбонил)-1-метил-1-((5-нитрофуран-2-ил)метил)пиперазин-1-ий бромид (55)



Выход: 91 %, желтые кристаллы, т.пл. 167-170 °С. Найдено (%): С, 55.98; Н, 4.43; N, 10.74. C₂₄H₂₃BrN₄O₄. Вычислено (%): С, 56.37; Н, 4.53; N, 10.96. Масс-спектр, m/z (I_{отн} (%)): 431.4633 [M+H]⁺ (100). Спектр ЯМР ¹Н: 3.23 (с, 3H, H₃(12)); 3.42–3.59 (м, 2H, H₂(11a)); 3.74–3.92 (м, 2H, H₂(11)); 4.13–4.21 (м, 2H, H(10)); 4.60–4.67 (м, 2H,

H(10a)); 4.98–5.09 (м, 2H, H₂(12a)); 7.22 (д, 1H, H(14), $J = 3.8$); 7.69–7.76 (м, 2H, H(4), H(5)); 7.78 (д, 1H, H(15), $J = 3.8$); 7.92–8.11 (м, 4H, H(2), H(3), H(6), H(7)); 8.28–8.23 (м, 2H, H(1), H(8)). Спектр ЯМР ¹³C: 41.55 (C(12)); 46.65 (C(10), C(10a)); 58.91 (C(12a)); 59.37 (C(11), C(11a)); 120.62 (C(14)); 121.99 (C(15)); 122.12 (C(1a), C(8a)); 125.72 (C(2), C(7)); 127.88 (C(1), C(8)); 130.07 (C(3), C(6)); 131.35 (C(9)); 139.63 (C(4), C(5)); 148.62 (C(4a), C(5a)); 148.87 (C(13)); 153.42 (C(16)); 165.89 (C(9a)).

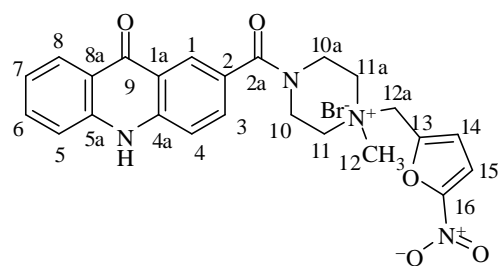
1-Метил-1-(2-этоксипиперазин-2-ил)-4-(9-оксо-9,10-дигидроакридин-2-карбонил)пиперазин-1-ийм бромид (57)



Выход: 93 %, белые кристаллы, т.пл. 225–227 °С. Найдено (%): С, 56.94; Н, 5.42; N, 8.71. C₂₃H₂₆BrN₃O₄. Вычислено (%): С, 56.56; Н, 5.37; N, 8.60. Масс-спектр, m/z (I_{отн} (%)):

408.4696 [M+H]⁺ (100). Спектр ЯМР ¹H: 1.26 (т.д, 3H, H₃(16), $J = 7.2$, $J = 0.8$); 3.40 (с, 3H, H₃(12)); 3.65–4.15 (м, 8H, H₂(10), H₂(10a), H₂(11), H₂(11a)); 4.25 (кв, 2H, H₂(15), $J = 7.2$); 4.69 (уш. с, 2H, H₂(13)); 7.29–7.33 (м, 1H, H(7)); 7.64 (д, 1H, H(5), $J = 8.4$); 7.69 (д.д., 1H, H(4), $J = 8.58$, $J = 1.72$); 7.76–7.8 (м, 1H, H(6)); 7.82 (д.д., 1H, H(3), $J = 8.58$, $J = 2.06$); 8.24 (д.д., 1H, H(8), $J = 8.0$, $J = 0.8$); 8.33 (д, 1H, H(1), $J = 1.94$); 12.14 (с, NH). Спектр ЯМР ¹³C: 14.29 (C(16)); 47.86 (C(10), C(10a)); 60.25 (C(12)); 60.80 (C(11), C(11a)); 62.62 (C(13)); 65.38 (C(15)); 118.05 (C(5)); 118.26 (C(4)); 120.04 (C(8a)); 121.15 (C(1a)); 122.19 (C(7)); 126.25 (C(8)); 126.45 (C(1)); 126.95 (C(2)); 132.86 (C(6)); 134.36 (C(3)); 141.29 (C(5a)); 142.29 (C(4a)); 164.96 (C(14)); 169.30 (C(2a)); 177.08 (C(9)).

1-Метил-1-((5-нитрофуран-2-ил)метил)-4-(9-оксо-9,10-дигидроакридин-2-карбонил)пиперазин-1-ийм бромид (58)

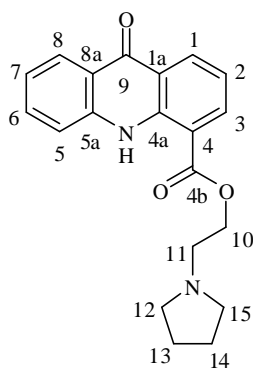


Выход: 91 %, желтые кристаллы, т.пл. 217–219 °С. Найдено (%): С, 54.15; Н, 4.35; N, 10.57. C₂₄H₂₃BrN₄O₅. Вычислено (%): С, 54.66; Н, 4.40; N, 10.62. Масс-спектр, m/z (I_{отн} (%)):

447.4627 [M+H]⁺ (100). Спектр ЯМР ¹H: 3.24 (с, 3H,

H₃(12)); 3.45–4.40 (м, 8H, H₂(10), H₂(10a), H₂(11), H₂(11a)); 5.02 (с, 2H, H₂(12a)); 7.25 (д, 1H, H(14), *J* = 3.8); 7.32 (т, 1H, H(7), *J* = 7.6); 7.61 (д, 1H, H(5), *J* = 8.35); 7.67 (д, 1H, H(4), *J* = 8.6); 7.76 – 7.84 (м, 3H, H(3), H(6), H(15)); 8.25 (д.д., 1H, H(8), *J* = 8.0, *J* = 0.8); 8.36 (д, 1H, H(1), *J* = 1.8); 12.06 (с, NH). Спектр ЯМР ¹³C: 31.16 (C(10), (10a)); 36.07(C(12)); 46.63 (C(12a)); 59.14 (C(11), C(11a)); 113.66 (C(14)); 118.07 (C(5)); 118.31 (C(4)); 120.02 (C(8a)); 120.61 (C(15)); 121.17 (C(1a)); 122.22(C(7)); 126.29 (C(8)); 126.49 (C(1)); 126.97 (C(2)); 132.91 (C(6)); 134.64 (C(3)); 141.29 (C(5a)); 142.32 (C(4a)); 145.95 (C(13)); 162.77 (C(16)); 169.41 (C(2a)); 177.10 (C(9)).

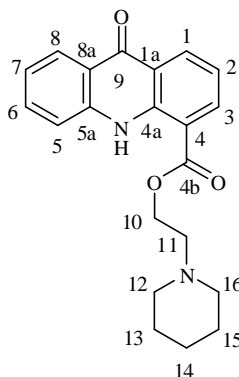
2-(Пирролидин-1-ил)этил 9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбоксилат



(59)

Выход: 87 %, желтые кристаллы, т.пл. 147-149 °С. Найдено (%): С, 71.53; Н, 5.96; N, 8.39. С₂₀Н₂₀N₂O₃. Вычислено (%): С, 71.41; Н, 5.99; N, 8.33. Масс-спектр, *m/z* (I_{отн} (%)): 336.3842 [M+H]⁺ (100). Спектр ЯМР ¹H: 1.48–1.54 (м, 2H, H₂(13), H₂(14)); 2.54–2.63 (м, 4H, H₂(12), H₂(15)); 2.84–2.90 (м, 2H, H₂(11)); 4.47–4.53 (м, 2H, H₂(10)); 7.31–7.38 (м, 2H, H(2), H(6)); 7.72–7.80 (м, 2H, H(3), H(5)); 8.22 (д, 1H, H(7), *J* = 7.8); 8.39 (д, 1H, H(8), *J* = 7.6); 8.51–8.55 (м, 1H, H(1)); 11.50 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C: 23.66 (C(13), C(14)); 54.15 (C(12), C(15)); 54.37 (C(11)); 64.75 (C(10)); 115.03 (C(8a)); 118.94 (C(5)); 120.77 (C(2)); 121.00 (C(1a)); 122.20 (C(7)); 122.85 (C(4)); 126.31 (C(8)); 133.22 (C(3)); 134.55 (C(6)); 137.03 (C(1)); 140.40 (C(5a)); 141.04 (C(4a)); 166.90 (C(4b)); 176.85 (C(9)).

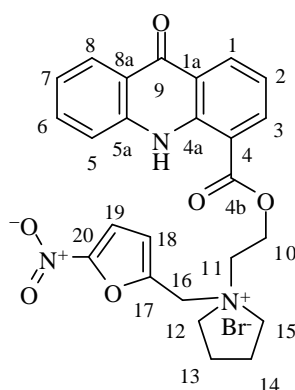
2-(Пиперидин-1-ил)этил 9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбоксилат (60)



Выход: 87 %, желтые кристаллы, т.пл. 155-157 °С. Найдено (%): С, 71.85; Н, 6.30; N, 7.92. С₂₁Н₂₂N₂O₃. Вычислено (%): С, 71.98; Н, 6.33; N, 7.99. Масс-спектр, *m/z* (I_{отн} (%)): 350.4101 [M+H]⁺ (100). Спектр ЯМР ¹H: 1.36–1.42 (м, 2H, H₂(14)); 1.48–1.54 (м, 4H, H₂(13), H₂(15)); 2.46–2.53 (м, 4H, H₂(12), H₂(16)); 2.74–2.80 (м, 2H, H₂(11)); 4.50–4.54 (м, 2H, H₂(10)); 7.34–7.38 (м, 1H, H(2)); 7.39–7.42 (м, 1H, H(6)); 7.78–7.82 (м, 1H, H(5)); 7.86–7.83 (м, 1H, H(3));

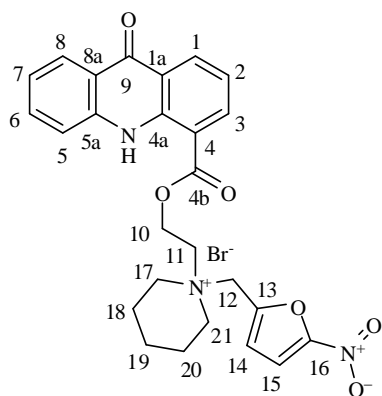
8.23–8.26 (м, 1H, H(7)); 8.43–8.46 (м, 1H, H(8)); 8.55–8.58 (м, 1H, H(1)); 11.58 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 24.26 (C(14)); 25.97 (C(13), C(15)); 54.58 (C(12), C(16)); 57.07 (C(11)); 63.27 (C(10)); 115.07 (C(8a)); 119.12 (C(5)); 120.85 (C(2)); 121.05 (C(1a)); 122.17 (C(7)); 122.96 (C(4)); 126.33 (C(8)); 133.24 (C(3)); 134.63 (C(6)); 137.06 (C(1)); 140.46 (C(5a)); 141.16 (C(4a)); 167.09 (C(4b)); 176.95 (C(9)).

1-((5-Нитрофуран-2-ил)метил)-1-(2-(9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбонил)окси)этил)пирролидиний бромид (61)



Выход: 89 %, желтые кристаллы, т.пл. 203-205 °С. Найдено (%): С, 55.43; Н, 4.43; N, 7.70. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}_6$. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 462.4741 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Вычислено (%): С, 55.36; Н, 4.46; N, 7.75. Спектр ЯМР ^1H : 1.91–2.01 (м, 2H, H_2 (13), H_2 (14)); 3.44–2.51 (м, 4H, H_2 (12), H_2 (15)); 3.87–3.93 (м, 2H, H_2 (11)); 4.97–5.03 (м, 2H, H_2 (10)); 7.27 (д, 1H, H(18), $J = 3.8$); 7.35–7.44 (м, 2H, H(2), H(6)); 7.78 (д, 1H, H(19), $J = 3.8$); 7.82–7.89 (м, 2H, H(3), H(5)); 8.28 (д, 1H, H(7), $J = 7.9$); 8.42 (д, 1H, H(8), $J = 7.8$); 8.53–8.57 (м, 1H, H(1)); 11.56 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 23.69 (C(13)); 23.86 (C(14)); 54.75 (C(10)); 57.64 (C(12)); 58.65 (C(15)); 58.61 (C(11)); 65.25 (C(16)); 113.66 (C(14)); 114.36 (C(15)); 118.93 (C(8a)); 119.97 (C(5)); 120.85 (C(2)); 121.10 (C(1a)); 122.21 (C(7)); 123.02 (C(4)); 126.37 (C(8)); 133.43 (C(3)); 134.24 (C(6)); 137.11 (C(1)); 140.41 (C(5a)); 141.31 (C(4a)); 146.00 (C(17)); 153.44 (C(20)); 166.89 (C(4b)); 176.87 (C(9)).

1-((5-Нитрофуран-2-ил)метил)-1-(2-(9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-

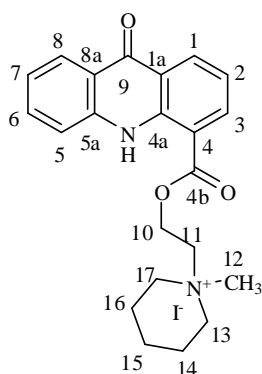


карбокси)этил)пиперидиний бромид (62)

Выход: 84 %, желтые кристаллы, т.пл. 218-220 °С. Найдено (%): С, 56.23; Н, 4.76; N, 7.60. $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{BrN}_3\text{O}_6$. Вычислено (%): С, 56.12; Н, 4.71; N, 7.55. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 476.5006 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 1.56–1.69 (м, 2H, H_2 (19)); 1.93–2.05 (м, 4H, H_2 (20), H_2 (18)); 3.51–3.60 (м, 2H, H_2 (17)); 3.65–3.73 (м, 2H, H_2 (21)); 3.98–4.06 (м, 2H, H_2 (11)); 4.96–5.02 (м, 2H, H_2 (10)); 5.17 (с, 2H, H_2 (12));

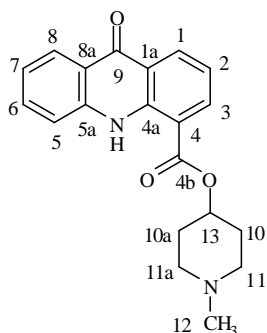
7.29 (д, 1H, H(14), $J = 3.8$); 7.35–7.42 (м, 2H, H(2), H(6)); 7.79 (д, 1H, H(15), $J = 3.8$); 7.82 (дд, 1H, H(5), $J = 6.9$, $J = 1.4$); 7.85–7.89 (м, 1H, H(3)); 8.23–8.26 (м, 1H, H(7)); 8.47 (дд, 1H, H(8), $J = 7.6$, $J = 1.5$); 8.58 (дд, 1H, H(1), $J = 7.9$, $J = 1.4$); 11.59 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 15.67 (C(19)); 19.55 (C(20)); 20.79 (C(18)); 54.65 (C(10)); 57.75 (C(17)); 59.07 (C(21)); 59.53 (C(11)); 65.35 (C(12)); 113.64 (C(14)); 114.46 (C(15)); 119.11 (C(8a)); 120.65 (C(5)); 120.87 (C(2)); 121.11 (C(1a)); 122.13 (C(7)); 123.09 (C(4)); 126.36 (C(8)); 133.53 (C(3)); 134.77 (C(6)); 137.12 (C(1)); 140.41 (C(5a)); 141.26 (C(4a)); 146.00 (C(13)); 153.44 (C(16)); 166.73 (C(4b)); 176.88 (C(9)).

1-((5-Нитрофуран-2-ил)метил)-1-(2-(9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбокси)этил)пиперидиний бромид (63)



Выход: 87 %, желтые кристаллы, т.пл. 226–228 °С. Найдено (%): С, 56.23; Н, 4.76; N, 7.60. $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{BrN}_3\text{O}_6$. Вычислено (%): С, 56.12; Н, 4.71; N, 7.55. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 365.4448 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 1.55–1.68 (м, 2H, H₂(15)); 1.90–2.02 (м, 4H, H₂(14), H₂(16)); 3.49–3.58 (м, 2H, H₂(17)); 3.61–3.70 (м, 2H, H₂(13)); 3.95–4.01 (м, 2H, H₂(11)); 4.94–5.00 (м, 2H, H₂(10)); 5.11 (с, 2H, H₂(12)); 7.34–7.41 (м, 2H, H(2), H(6)); 7.80 (дд, 1H, H(5), $J = 6.9$, $J = 1.4$); 7.84–7.88 (м, 1H, H(3)); 8.21–8.24 (м, 1H, H(7)); 8.46 (дд, 1H, H(8), $J = 7.6$, $J = 1.4$); 8.58 (дд, 1H, H(1), $J = 7.9$, $J = 1.4$); 11.51 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 15.17 (C(15)); 19.21 (C(14)); 20.33 (C(16)); 42.82 (C(12)); 53.87 (C(10)); 57.71 (C(13)); 59.22 (C(17)); 59.67 (C(11)); 115.00 (C(8a)); 119.13 (C(5)); 120.87 (C(2)); 121.08 (C(1a)); 122.15 (C(7)); 123.06 (C(4)); 126.35 (C(8)); 133.444 (C(3)); 134.71 (C(6)); 137.11 (C(1)); 140.42 (C(5a)); 141.18 (C(4a)); 167.49 (C(4b)); 176.90 (C(9)).

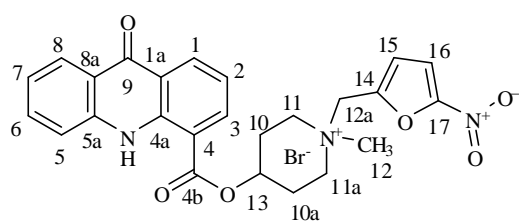
1-Метилпиперидин-4-ил 9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбоксилат (64)



Выход: 85 %, желтые кристаллы, т.пл. 163–165 °С. Найдено (%): С, 71.53; Н, 6.06; N, 8.40. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено (%): С, 71.41; Н, 5.99; N, 8.33. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 336.3844 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 1.82–1.89 (м, 2H, H₂(11)); 1.99–2.06 (м, 2H, H₂(11a)); 2.25 (с, 3H, H₃(12)); 2.29–2.39 (м, 2H,

H₂(10)); 2.61–2.70 (м, 2H, H₂(10a)); 5.07–5.14 (м, 1H, C(13)H); 7.35 (ддд, 1H, H(2), $J = 8$, $J = 6.8$, $J = 1.1$); 7.40 (т, 1H, H(6), $J = 7.7$); 7.76–7.86 (м, 2H, H(5), H(3)); 8.24 (дд, 1H, H(7), $J = 7.7$, $J = 1.1$); 8.48 (дд, 1H, H(8), $J = 7.6$, $J = 1.6$); 8.24 (дд, 1H, H(1), $J = 8$, $J = 1.5$); 11.68 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C: 30.64 (C(12)); 46.15 (C(10), (C(10 a))); 52.54 (C(11), (C(11 a))); 71.32 (C(13)); 114.96 (C(8a)); 119.12 (C(5)); 120.81 (C(2)); 121.08 (C(1a)); 122.19 (C(7)); 122.92 (C(4)); 126.33 (C(8)); 133.28 (C(3)); 134.66 (C(6)); 136.98 (C(1)); 140.43 (C(5a)); 141.36 (C(4a)); 166.72 (C(4b)); 176.94 (C(9)).

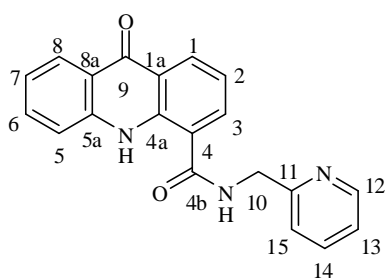
1-Метил-1-((5-нитрофуран-2-ил)метил)-4-(9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбонилокси)пиперидиний бромид (65)



Выход: 88 %, желтые кристаллы, т.пл. 199-201 °С. Найдено (%): С, 55.48; Н, 4.49; N, 7.81. C₂₅H₂₄BrN₃O₆. Вычислено (%): С, 55.36; Н, 4.46; N, 7.75. Масс-спектр, m/z (I_{отн} (%)):

462.4741 [M+H]⁺ (100). Спектр ЯМР ¹H: 2.80–2.87 (м, 2 H, C(11)H₂); 2.95–3.01 (м, 2H, H₂(11a)); 3.29 (с, 3H, H₃(12)); 3.39–3.45 (м, 2H, H₂(10)); 3.65–3.73 (м, 2H, H₂(10a)); 5.12–5.19 (м, 1H, H(13)); 5.22 (с, 2H, H₂(12a)); 7.33 (д, 1H, H(15), $J = 3.8$); 7.38 (ддд, 1 H, H(2), $J = 8$, $J = 6.8$, $J = 1.1$); 7.45 (т, 1H, H(6), $J = 7.7$); 7.76–7.86 (м, 3H, H(3), H(5), H(16)); 8.23–8.27 (м, 1H, H(7)); 8.49 (дд, 1H, H(8), $J = 7.7$, $J = 1.6$); 8.26 (дд, 1H, H(1), $J = 8$, $J = 1.5$); 11.65 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C: 46.31 (C(10), (C(10)a)); 46.98 (C(12)); 49.15 (C(12a)); 57.54 (C(11), (C(11)a)); 72.12 (C(13)); 113.75 (C(15)); 115.22 (C(8a)); 119.34 (C(5)); 120.76 (C(16)); 120.90 (C(2)); 121.35 (C(1a)); 122.57 (C(7)); 123.21 (C(4)); 126.87 (C(8)); 133.63 (C(3)); 135.10 (C(6)); 138.25 (C(1)); 140.93 (C(5a)); 141.76 (C(4a)); 145.96 (C(14)); 155.46 (C(17)); 166.83 (C(4b)); 176.84 (C(9)).

9-Оксо-N-(пиридин-2-илметил)-9,10-дигидроакридин-4-карбоксамид (66)

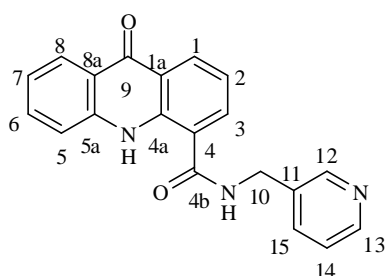


Выход: 86 %, желтые кристаллы, т.пл. 217-219 °С. Найдено (%): С, 72.84; Н, 4.54; N, 12.71. C₂₀H₁₅N₃O₂. Вычислено (%): С, 72.94; Н, 4.59; N, 12.76. Масс-спектр, m/z (I_{отн} (%)): 329.3521 [M+H]⁺ (100). Спектр

ЯМР ^1H : 4.71 (д, 2H, H(10), $J = 5.8$); 7.29–7.34 (м, 2H, H(2), H(13)); 7.39 (т, 1H, H(6), $J = 7.7$); 7.45 (д, 1H, H(12), $J = 7.9$); 7.72–7.83 (м, 3H, H(5), H(7), H(14)); 8.23–8.26 (м, 1H, H(3)); 8.39 (дд, 1H, H(8), $J = 7.9$, $J = 1.4$); 8.48 (дд, 1H, H(15), $J = 8$, $J = 1.3$); 8.54–8.58 (м, 1H, H(1)); 9.64 (уш. с, 1H, NH); 12.46 (с, 1H, NHак). Спектр ЯМР ^{13}C : 45.06 (C(10)); 118.90 (C(8a)); 118.96 (C(5)); 120.51 (C(2)); 120.91 (C(1a)); 121.60 (C(13)); 122.11 (C(7)); 122.46 (C(4)); 122.77 (C(15)); 126.33 (C(8)); 130.80 (C(3)); 133.69 (C(6)); 134.48 (C(14)); 137.37 (C(1)); 140.54 (C(5a)); 140.80 (C(4a)); 149.40 (C(12)); 158.62 (C(11)); 168.35 (C(4b)); 177.01 (C(9)).

9-Оксо-*N*-(пиридин-3-илметил)-9,10-дигидроакридин-4-карбоксамид

(67)

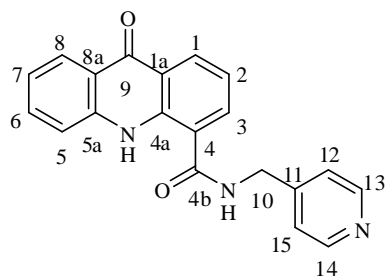


Выход: 88 %, желтые кристаллы, т.пл. 181-183 °С. Найдено (%): С, 72.87; Н, 4.52; N, 12.73. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено (%): С, 72.94; Н, 4.59; N, 12.76. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 329.3522 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H :

4.63 (д, 2H, H(10), $J = 5.7$); 7.28–7.42 (м, 3H, H(2), H(6), H(5)); 7.73–7.77 (м, 2H, H(7), H(13)); 7.90 (д, 1H, H(15), $J = 7.9$); 8.24 (д, 1H, H(14), $J = 7.9$); 8.34 (дд, 1H, H(3), $J = 7.6$, $J = 1.1$); 8.47 (д, 1H, H(8), $J = 7.1$); 8.48 – 8.51 (м, 1H, H(1)); 8.65 (с, 1H, H(12)); 9.60 (т, 1H, NH, $J = 5.7$); 12.40 (с, 1H, NHак). Спектр ЯМР ^{13}C : 40.96 (C(10)); 118.53 (C(8a)); 118.96 (C(5)); 120.44 (C(2)); 120.92 (C(1a)); 122.14 (C(7)); 122.45 (C(4)); 124.04 (C(14)); 126.31 (C(8)); 130.90 (C(3)); 133.68 (C(6)); 134.45 (C(1)); 134.99 (C(11)); 135.73 (C(15)); 140.49 (C(5a)); 140.88 (C(4a)); 148.75 (C(12)); 149.37 (C(13)); 168.36 (C(4b)); 177.01 (C(9)).

9-Оксо-*N*-(пиридин-4-илметил)-9,10-дигидроакридин-4-карбоксамид

(68)

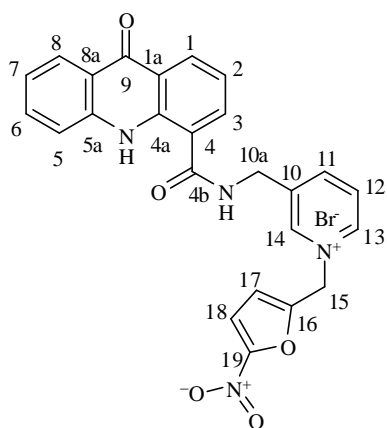


Выход: 81 %, желтые кристаллы, т.пл. 171-173°С. Найдено (%): С, 72.87; Н, 4.54; N, 12.73. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено (%): С, 72.94; Н, 4.59; N, 12.76. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 329.3522 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H :

4.58–4.68 (м, 2H, H(10)); 7.27–7.51 (м, 4H, H(2), H(5), H(6), H(7)); 7.68–7.80 (м, 2H, H(13), H(14)); 8.16–8.28 (м, 1H, H(3)); 8.37–8.41

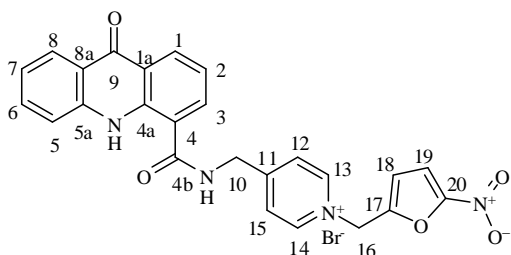
(м, 1H, H(8)); 8.45–8.51 (м, 1H, H(1)); 8.52–8.57 (м, 2H, H(12), H(15)); 9.66 (уш.с, 1H, NH); 12.39 (с, 1H, NHак). Спектр ЯМР ^{13}C : 42.23 (C(10)); 118.41 (C(8a)); 118.97 (C(5)); 120.46 (C(2)); 120.93 (C(1a)); 122.17 (C(7)); 122.70 (C(4)); 124.63 (C(11)); 126.28 (C(8)); 131.01 (C(3)); 133.73 (C(6)); 134.48 (C(1)); 140.49 (C(5a)); 140.90 (C(4a)); 148.55 (C(13), C(14)); 150.09 (C(12), C(15)); 168.54 (C(4b)); 177.01 (C(9)).

1-((5-Нитрофуран-2-ил)метил)-3-((9-оксо-9,10-дигидро-4-карбоксамидо)метил)пиридиния бромид (69)



Выход: 89 %, желтые кристаллы, т.пл. 170-172 °С. Найдено (%): С, 56.29; Н, 3.67; N, 10.55. $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}_5$. Вычислено (%): С, 56.09; Н, 3.58; N, 10.47. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 455.4417 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 4.82 (д, 2H, H_2 (10a), $J = 5.6$); 6.17 (с, 2H, H_2 (15)); 7.22 (д, 1H, H(17), $J = 3.8$); 7.33 (т, 1H, H(2), $J = 7.5$); 7.41 (т, 1H, H(6), $J = 7.7$); 7.69 (д, 1H, H(5), $J = 8.4$); 7.73 (д, 1H, H(18), $J = 3.8$); 7.75 – 7.79 (м, 1H, H(12)); 8.22–8.28 (м, 2H, H(7), H(8)); 8.43 (дд, 1H, H(3), $J = 7.5$, $J = 1.1$); 8.48–8.52 (м, 1H, H(1)); 8.74 (д, 1H, H(11), $J = 8$); 9.15 (д, 1H, H(13), $J = 6.1$); 9.27 (с, 1H, H(14)); 9.81 (т, 1H, NH, $J = 5.7$); 12.26 (с, 1H, NHак). Спектр ЯМР ^{13}C : 1.65 (C(10a)); 56.05 (C(15)); 114.04 (C(17)); 116.61 (C(10)); 118.17 (C(11)); 118.56 (C(8a)); 118.82 (C(5)); 120.45 (C(2)); 120.95 (C(1a)); 122.13 (C(7)); 122.59 (C(4)); 126.38 (C(8)); 128.76 (C(12)); 131.25 (C(3)); 134.04 (C(6)); 134.56 (C(1)); 140.43 (C(5a)); 140.85 (C(4a)); 141.04 (C(13)); 143.87 (C(14)); 144.26 (C(18)); 145.83 (C(16)); 150.42 (C(19)); 168.90 (C(4b)); 176.96 (C(9)).

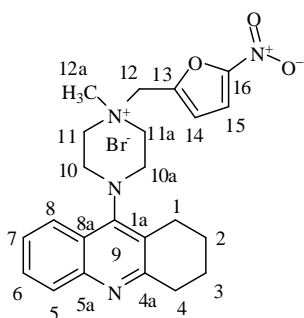
1-((5-Нитрофуран-2-ил)метил)-4-((9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбоксамидо)метил)пиридиний бромид (70)



Выход: 92 %, желтые кристаллы, т.пл. 206-208 °С. Найдено (%): С, 56.29; Н, 3.55; N, 10.49. $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}_5$. Вычислено (%): С, 56.09; Н, 3.58; N, 10.47. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 455.4416 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 4.86–4.90 (м, 2H,

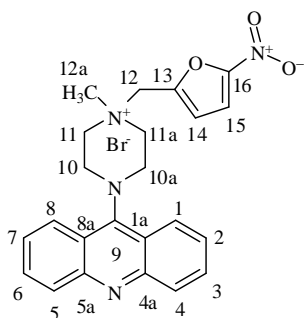
H(10)); 6.10 (с, 2H, H₂(16)); 7.20 (д, 1H, H(18), $J = 3.8$); 7.30–7.35 (м, 1 H, H(2)); 7.41–7.45 (м, 1H, H(6)); 7.66–7.79 (м, 1H, H(5)); 7.73–7.78 (м, 2H, H(7), H(19)); 8.22–8.26 (м, 2H, H(12), H(15)); 8.45–8.48 (м, 1H, H(8)); 8.50–8.53 (м, 1H, H(1)); 9.09–9.13 (м, 2H, H(13), H(14)); 9.85–9.88 (м, 1H, NH); 12.23 (с, 1H, NHак). Спектр ЯМР ¹³C: 42.84 (C(10)); 55.38 (C(16)); 114.08 (C(17)); 116.40 (C(18)); 118.03 (C(19)); 118.56 (C(8a)); 118.86 (C(5)); 120.51 (C(2)); 120.94 (C(1a)); 122.18 (C(7)); 122.63 (C(4)); 126.42 (C(12), C(15)); 126.63 (C(8)); 131.36 (C(3)); 134.08 (C(6)); 134.57 (C(1)); 140.42 (C(5a)); 140.87 (C(4a)); 145.13 (C(17)); 150.49 (C(20)); 160.94 (C(13), C(14)); 169.01 (C(4b)); 176.97 (C(9)).

1-Метил-1-((5-нитрофуран-2-ил)метил)-4-(1,2,3,4-тетрагидроакридин-9-ил)пиперазин-1-ий бромид (71)



Выход: 84 %, желтый порошок, т.пл. 233-235 °С. Найдено (%): С, 56.77; Н, 5.62; N, 11.59. С₂₃Н₂₇BrN₄O₃. Вычислено (%): С, 56.68; Н, 5.58; N, 11.50. Масс-спектр, m/z (I_{отн} (%)): 407.4848 [M+H]⁺ (100). Спектр ЯМР ¹H: 1.80–1.93 (м, 4H, H₂(2), H₂(3)); 2.98–3.09 (м, 4H, H₂(1), H₂(4)); 3.45 (с, 3H, H(12a)); 3.48–3.90 (м, 8H, H₂(10), H₂(10a), H₂(11), H₂(11a)); 5.18 (уш. с, 2H, H₂(12)); 7.33 (д, 1H, H(14), $J = 3.8$); 7.53 (т, 1H, H(6), $J = 7.4$); 7.66 (т, 1H, H(7), $J = 7.5$); 7.82 (д, 1H, H(15), $J = 3.8$); 7.88 (д, 1H, H(8), $J = 8.4$); 8.27 (д, 1H, H(5), $J = 8.1$). Спектр ЯМР ¹³C: 21.59 (C(2)); 21.64 (C(3)); 22.71 (C(1)); 23.05 (C(10), (C(10a))); 26.20 (C(4)); 33.98 (C(11), (C(11a))); 44.12 (C(12a)); 60.71 (C(12)); 113.72 (C(13)); 118.58 (C(14)); 120.60 (C(5)); 124.59 (C(6)); 125.29 (C(7)); 125.88 (C(8a)); 128.09 (C(4a)); 128.75 (C(5a)); 129.06 (C(1a)); 146.30 (C(15)); 147.42 (C(8)); 153.44 (C(16)); 160.23 (C(9)).

4-(Акридин-9-ил)-1-метил-1-((5-нитрофуран-2-ил)метил)пиперазин-1-ий бромид (72)



Выход: 86 %, желтый порошок, т.пл. 244-246 °С. Найдено (%): С, 57.27; Н, 4.86; N, 11.66. С₂₃Н₂₃BrN₄O₃. Вычислено (%): С, 57.15; Н, 4.80; N, 11.59. Масс-спектр, m/z (I_{отн} (%)): 403.4532 [M+H]⁺ (100). Спектр ЯМР ¹H: 3.45 (уш. с, 3H,

H₃(12a)); 3.76–4.12 (м, 8H, H₂(10), H₂(10a), H₂(11) H₂(11a)); 5.27 (уш. с, 2H, H₂(12)); 7.38 (д, 1H, H(14), $J = 3.8$); 7.62–7.67 (м, 2H, H(2), H(7)); 7.83–7.89 (м, 3H, H(4), H(5), H(15)); 8.17 (д, 2H, H(3), H(6), $J = 8.7$); 8.60 (д.д., 2H, H(1), H(8), $J = 8.5$). Спектр ЯМР ¹³C: 45.91 (C(10), (C(10a))); 46.64 (C(12a)); 59.18 (C(12)); 60.89 (C(11), (C(11a))); 113.74 (C(13)); 120.67 (C(14)); 124.26 (C(4), C(5)); 125.59 (C(2), C(7)); 126.04 (C(1a), C(8a)); 130.23 126.92 (C(1), (8)); 130.72 (C(3), C(6)); 146.36 (C(4a), C(5a)); 150.17 (C(9)); 152.75 (C(15)); 153.52 (C(16)).

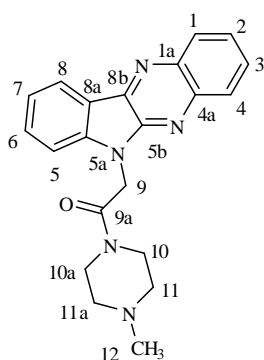
Общая методика синтеза соединений 74, 75.

Смесь 0.06 моль изатина и 0.06 моль о-фенилендиамин в 40 мл диоксана кипятят в течение 30 минут, после чего охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из уксусной кислоты.

К 0.05 моль 6H-индол[2,3-*b*]хиноксалина в 20 мл DMF добавляют 0.06 моль карбоната калия и 0.051 моль этилхлорацетата, смесь нагревают при 80 °С в течение 2 часов, после чего охлаждают и выливают в 200 мл воды. Выпавший осадок этилового эфира 2-(6H-индол[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил)уксусной кислоты отфильтровывают и добавляют к 80 мл 15 % NaOH, кипятят в течение 3 часов, после чего охлаждают и подкисляют 10 % HCl. Выпавшую 2-(6H-индол[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил)уксусную кислоту отфильтровывают и сушат.

К раствору 0.02 моль 2-(6H-индол[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил)уксусной кислоты в 20 мл DMF, прибавляют порциями 0.021 моль CDI, перемешивают до прекращения выделения CO₂, затем прибавляют 0.02 моль N-метилпиперазина. Перемешивают 24 часа, упаривают DMF, добавляют 140 мл воды, выпавший продукт отфильтровывают, промывают 50 мл воды и сушат.

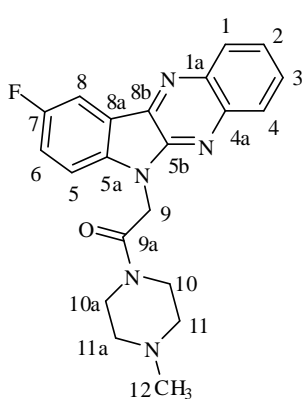
2-(6H-Индол[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этанон (74)



Выход: 89 %, желтые кристаллы, т.пл. 194-196 °С. Найдено (%): С, 70.27; Н, 5.93; N, 19.56. С₂₁H₂₁N₅O. Вычислено (%): С, 70.17; Н, 5.89; N, 19.48. Масс-спектр, m/z (I_{отн} (%)): 359.4244 [M+H]⁺ (100). Спектр ЯМР ¹H: 2.25 (с, 3H, H(12)₃); 2.28–2.33 (м, 2H, H₂(11)); 2.49–2.53 (м, 2H, H₂(11a)); 3.42–3.47 (м, 2H, H₂(10)); 3.73–3.77 (м, 2H, H₂(10a)); 5.49 (с, 2H, H₂(9)); 7.41–7.45 (м, 1H,

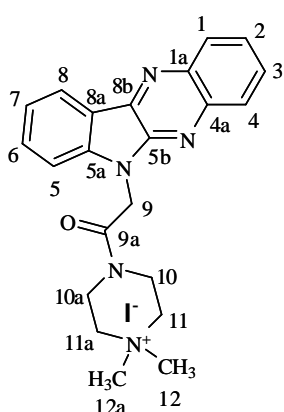
H(3)); 7.68 (д, 1H, H(7), $J = 8.1$); 7.73–7.79 (м, 2H, H(2), H(6)); 7.84 (ддд, 1H, C(5)H, $J = 8.4$, $J = 6.9$, $J = 1.5$); 8.11 (дд, 1H, H(1), $J = 8.4$, $J = 1$); 8.30 (дд, 1H, H(4), $J = 8.4$, $J = 1.1$); 8.40 (д, 1H, H(8), $J = 7.4$). Спектр ЯМР ^{13}C : 42.02 (C(10)); 43.02 (C(10a)); 44.72 (C(12)); 46.16 (C(9)); 54.67 (C(11)); 55.18 (C(11a)); 111.33 (C(5)); 119.12 (C(7)); 121.64 (C(8)); 122.52 (C(8a)); 126.69 (C(6)); 127.83 (C(2)); 129.57 (C(4)); 129.60 (C(3)); 131.80 (C(1)); 139.32 (C(8b)); 140.29 (C(5b)); 145.65 (C(1a), C(4a)); 146.01 (C(5a)); 165.24 (C(9a)).

2-(9-Фтор-6H-индол[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этанон (75)



Выход: 81 %, желтые кристаллы, т.пл. 202-204 °С. Найдено (%): C, 57.24; H, 5.40; N, 13.38. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}$. Вычислено (%): C, 57.04; H, 5.36; N, 13.30. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 377.4146 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 2.25 (с, 3H, H₃(12)); 2.28–2.32 (м, 2H, H₂(11)); 2.49–2.53 (м, 2H, H₂(11a)); 3.41–3.46 (м, 2H, H₂(10)); 3.72–3.76 (м, 2H, H₂(10a)); 5.51 (с, 2H, H₂(9)); 7.63–7.69 (м, 1H, H(3)); 7.72–7.80 (м, 2H, H(2), H(6)); 7.84–7.89 (м, 1H, H(5)); 8.10–8.13 (м, 1H, H(8)); 8.19–8.23 (м, 1H, H(1)); 8.29–8.32 (м, 1H, H(4)). Спектр ЯМР ^{13}C : 42.01 (C(10)); 43.24 (C(10a)); 44.69 (C(12)); 46.18 (C(9)); 54.67 (C(11)); 55.13 (C(11a)); 108.32 (C(5)); 112.81 (C(8)); 119.17 (C(6)); 119.65 (C(8a)); 127.90 (C(2)); 129.67 (C(4)); 130.01 (C(3)); 139.22 (C(1)); 139.63 (C(8b)); 140.47 (C(5b)); 142.05 (C(1a), C(4a)); 146.50 (C(5a)); 158.77 (C(7)); 165.19 (C(9a)).

4-(2-(6H-Индол[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил)ацетил)-1,1-диметилпиперазин-1-ий бромид (76)

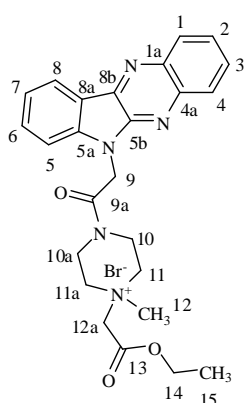


Выход: 93 %, желтые кристаллы, т.пл. 225-227 °С. Найдено (%): C, 58.27; H, 5.36; N, 15.47. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{BrN}_5\text{O}$. Вычислено (%): C, 58.16; H, 5.32; N, 15.41. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 374.4581 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 3.25 (с, 6H, H₃(12), H₃(12a)); 3.45–3.49 (м, 2H, H₂(11)); 3.63–3.68 (м, 2H, H₂(11a)); 3.80–3.84 (м, 2H, H₂(10)); 4.13–4.18 (м, 2H, H₂(10a)); 5.60 (с, 2H, H₂(9));

7.43–7.48 (м, 1H, H(3)); 7.65–7.69 (м, 1H, H(7)); 7.75–7.78 (м, 2H, H(2), H(6)); 7.83–7.88 (м, 1H, H(5)); 8.09 (дд, 1H, H(1), $J = 8.4$, $J = 1.1$); 8.30–8.33 (м, 1H, H(4)); 8.42 (д, 1H, H(8), $J = 7.6$). Спектр ЯМР ^{13}C : 36.12 (C(10)); 38.97 (C(10a)); 42.97 (C(9)); 51.05 (C(12), C(12a)); 60.35 (C(11)); 60.61 (C(11a)); 111.24 (C(5)); 119.22 (C(7)); 121.81 (C(8)); 122.63 (C(8a)); 126.80 (C(6)); 127.74 (C(2)); 129.66 (C(4)); 129.70 (C(3)); 131.72 (C(1)); 139.31 (C(8b)); 140.19 (C(5b)); 145.42 (C(1a), C(4a)); 145.86 (C(5a)); 165.80 (C(9a)).

4-(2-(6H-Индол[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил)ацетил)-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-

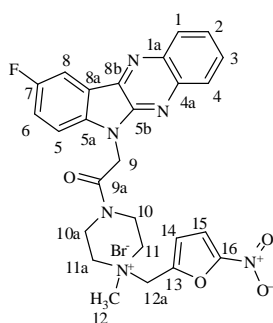
1-метилпиперазин-1-ий бромид (77)



Выход: 93 %, желтые кристаллы, т.пл. 237-239 °С. Найдено (%): С, 57.24; Н, 5.40; N, 13.38. $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{BrN}_5\text{O}_3$. Вычислено (%): С, 57.04; Н, 5.36; N, 13.30. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 446.5208 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 1.30 (т, 3H, H₃(15)); 3.41 (с, 3H, H₃(12)); 3.66–4.00 (м, 6H, H₂(10), H₂(10a), H₂(11)); 4.13–4.33 (м, 4H, H₂(11a), H₂(14)); 4.68 (с, 2H, H₂(12a)); 5.54–5.66 (м, 2H, H₂(9));

7.43–7.48 (м, 1H, H(3)); 7.67–7.71 (м, 1H, H(7)); 7.75–7.81 (м, 2H, H(2), H(6)); 7.83–7.87 (м, 1H, H(5)); 8.08–8.11 (м, 1H, H(1)); 8.30–8.33 (м, 1H, H(4)); 8.43 (д, 1H, H(8), $J = 7.6$). Спектр ЯМР ^{13}C : 14.32 (C(15)); 35.90 (C(12a)); 38.73 (C(10)); 42.96 (C(10a)); 47.90 (C(12)); 60.08 (C(9)); 60.39 (C(11)); 60.98 (C(11a)); 62.68 (C(14)); 111.26 (C(5)); 119.19 (C(7)); 121.82 (C(8)); 122.63 (C(8a)); 126.80 (C(6)); 127.77 (C(2)); 129.66 (C(4)); 129.69 (C(3)); 131.72 (C(1)); 139.35 (C(8b)); 140.20 (C(5b)); 145.40 (C(1a), C(4a)); 145.95 (C(5a)); 164.98 (C(13)); 165.90 (C(9a)).

4-(2-(9-Фтор-6H-индол[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил)ацетил)-1-метил-1-((5-нитрофуран-2-ил)метил)пиперазин-1-ий бромид (78)



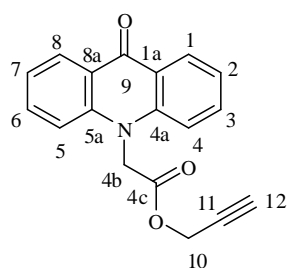
Выход: 81 %, желтые кристаллы, т.пл. 241-243 °С. Найдено (%): С, 53.65; Н, 4.19; N, 14.49. $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{BrFN}_6\text{O}_4$. Вычислено (%): С, 53.53; Н, 4.15; N, 14.41. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 503.5040 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 3.27 (с, 3H, H₃(12)); 3.51–4.42 (м, 8H, H₂(10), H₂(10), H₂(11), H₂(11a)); 5.06 (с, 2H, H₂(12a)); 5.55–5.74 (м, 2H, H(9)); 7.28 (д, 1H, H(14), $J = 3.8$); 7.66–7.71

(м, 1Н, Н(3)); 7.72–7.81 (м, 2Н, Н(2), Н(6)); 7.83 (д, 1Н, Н(15), $J = 3.8$); 7.86–7.90 (м, 1Н, Н(5)); 8.32 (дд, 1Н, Н(8), $J = 8.4$, $J = 1.1$); 8.19–8.25 (м, 1Н, Н(1)); 8.32 (дд, 1Н, Н(4), $J = 8.4$, $J = 1.1$). Спектр ЯМР ^{13}C : 35.91 (C(10), C(10a)); 38.81 (C(12)); 46.48 (C(9)); 58.86 (C(12a)); 59.18 (C(11), C(11a)); 108.46 (C(5)); 112.65 (C(8)); 113.68 (C(15)); 118.65 (C(6)); 120.67 (C(14)); 127.00 (C(8a)); 127.80 (C(2)); 129.73 (C(4)); 130.12 (C(3)); 139.27 (C(1)); 139.65 (C(8b)); 140.45 (C(5b)); 141.88 (C(1a), C(4a)); 146.46 (C(5a)); 153.48 (C(13)); 157.30 (C(16)); 158.89 (C(7)); 165.86 (C(9a)).

Общая методика синтеза соединений 79, 80.

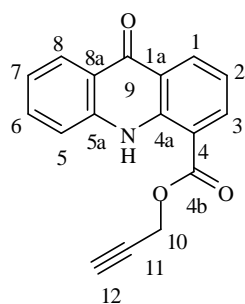
Кислоту АУК или 4-КА в количестве 0.01 моль диспергируют в 20 мл DMF, прибавляют порциями 0.01 моль CDI, перемешивают 20 минут, затем добавляют 0.01 моль пропаргилового спирта. Перемешивают 24 часа, разбавляют 140 мл воды, выпавший продукт отфильтровывают, промывают 40 мл воды и сушат.

Проп-2-инил 2-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (79)



Выход: 90 %, белый порошок, т.пл. 179-181 °С. Найдено (%): С, 74.52; Н, 4.44; N, 4.52. $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_3$. Вычислено (%): С, 74.22; Н, 4.50; N, 4.81. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 291.3003 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 3.64–3.66 (м, 1Н, Н(12)); 4.87 (д, 2Н, $\text{H}_2(10)$, $J = 2.6$); 5.53 (с, 2Н, $\text{H}_2(4b)$); 7.38 (т, 2Н, Н(2), Н(7), $J = 7.5$); 7.67 (д, 2Н, Н(4), Н(5), $J = 8.4$); 7.79–7.85 (м, 2Н, Н(3), Н(6)); 8.37 (д.д, 2Н, Н(1), Н(8), $J = 7.9$, $J = 1.7$). Спектр ЯМР ^{13}C : 47.81 (C(4b)); 53.57 (C(10)); 78.35 (C(11)); 78.90 (C(12)); 116.21 (C(4), C(5)); 122.08 (C(2), C(7)); 122.28 (C(1a), C(8a)); 127.15 (C(1), (8)); 134.78 (C(3), C(6)); 142.49 (C(4a), C(5a)); 168.64 (C(4c)); 177.17 (C(9)).

Проп-2-инил 9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбоксилат (80)



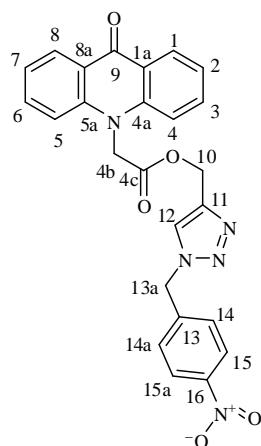
Выход: 73 %, желтые кристаллы, т.пл. 186-188 °С. Найдено (%): С, 73.21; Н, 3.74; N, 4.80. $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NO}_3$. Вычислено (%): С, 73.64; Н, 4.00; N, 5.05. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 277.2743 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 3.72 (т, 1Н, Н(12)); 5.11 (с, 2Н, $\text{H}_2(10)$); 7.32–7.43 (м, 2Н, Н(2), Н(6)); 7.76–7.82 (м, 1Н, Н(5)); 7.84–7.89 (м, 1Н, Н(7)); 8.21–8.26 (м, 1Н, Н(3)); 8.42–8.48 (м, 1Н, Н(8)); 8.56–8.61 (м, 1Н, Н(1));

11.52 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 53.62 (C(10)); 78.53 (C(11)); 78.99 (C(12)); 114.11 (C(8a)); 119.22 (C(5)); 120.86 (C(2)); 121.11 (C(1a)); 122.2 (C(7)); 123.03 (C(4)); 126.30 (C(8)); 133.71 (C(3)); 134.73 (C(6)); 137.15 (C(1)); 140.44 (C(5a)); 141.31 (C(4a)); 166.49 (C(4b)); 176.89 (C(9)).

Общая методика синтеза соединений 81-95.

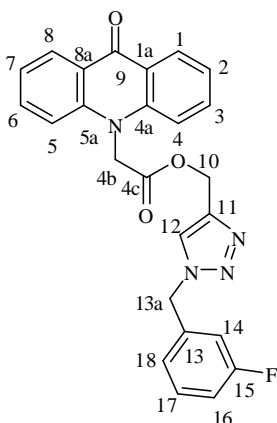
Компонент **79** или **80** 0.004 моль растворяют в 15 мл DMF, прибавляют 0.0043 моль органического азида, 4 мл воды, 0.0004 моль $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ и 0.0008 моль аскорбата натрия. Реакционную смесь перемешивают 48 часов, затем выливают в 110 мл воды, выпавший продукт отфильтровывают, промывают 40 мл воды, спиртом и сушат.

(1-(4-Нитробензил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил 2-(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетат (**81**)



Выход: 90 %, белый порошок, т.пл. 199-201 °С. Найдено (%): С, 63.64; Н, 4.15; N, 14.72. $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_5$ Вычислено (%): С, 63.96; Н, 4.08; N, 14.92. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 469.4487 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 5.33 (с, 2H, $\text{H}_2(4b)$); 5.49 (с, 2H, $\text{H}_2(10)$); 5.81 (с, 2H, $\text{H}_2(13a)$); 7.36 (т.д, 2H, H(2), H(7), $J = 7.9$, $J = 6.9$, $J = 0.7$); 7.51–7.55 (м, 2H, H(14), H(14a)); 7.62 (д, 2H, H(4), H(5), $J = 8.7$); 7.76 (т.д, 2H, H(3), H(6), $J = 8.7$, $J = 7$, $J = 1.7$); 8.24–8.27 (м, 2H, H(14), H(15a)); 8.29 (с, 1H, H(12)); 8.35 (д, 2H, H(1), H(8), $J = 7.9$, $J = 1.7$). Спектр ЯМР ^{13}C : 47.88(C(4b)); 52.41 (C(13a)); 58.86 (C(10)); 116.21 (C(4), C(5)); 122.05 (C(2), C(7)); 122.21 (C(1a), C(8a)); 124.41 (C(11)); 125.98 (C(12)); 126.04 (C(13)); 127.12 (C(1), (8)); 129.51 134.7 (C(3), C(6)); 142.34 (C(4a), C(5a)); 142.49 (C(14), (14a)); 143.8 (C(15), (15a)); 147.76 (C(16)); 169.01 (C(4c)); 177.16 (C(9)).

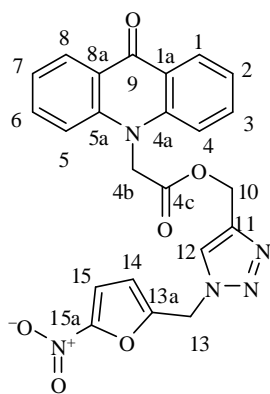
(1-(3-Фторбензил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил 2-(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетат (**82**)



Выход: 83 %, белый порошок, т.пл. 202-203 °С. Найдено (%): С, 67.77; Н, 4.30; N, 12.61. $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_3$. Вычислено (%): С, 67.87; Н, 4.33; N, 12.66. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 442.4419 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 5.33 (с, 2H, $\text{H}_2(4b)$); 5.48 (с, 2H,

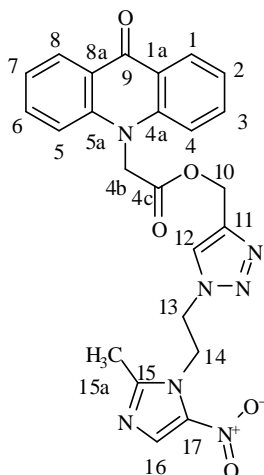
H₂(10)); 5.67 (с, 2H, H₂(13a)); 7.12–7.24 (м, 3H, (16)H, H(17), H(18)); 7.36 (т, 2H, H(2), H(7), *J* = 7.4); 7.42–7.47 (м, 1H, H(14)); 7.62 (д, 2H, H(4), H(5), *J* = 8.7); 7.72–7.78 (м, 2H, H(3), H(6)); 8.31 (уш.с, 1H, H(12)); 8.35 (д, 2H, H(1), H(8), *J* = 7.9). Спектр ЯМР ¹³C: 47.84 (C(4b)); 52.74 (C(13)); 58.80 (C(10)); 115.31 (C(16)); 115.55 (C(14)); 116.20 (C(4), C(5)); 122.04 (C(2), C(7)); 122.23 (C(1a), C(8a)); 124.60 (C(18)); 125.88 (C(12)); 127.11 (C(1), (8)); 131.36 (C(17)); 131.42 (C(13)); 134.69 (C(3), C(6)); 138.91 (C(11)); 142.49 (C(4a), C(5a)); 163.41 (C(15)); 169.00 (C(4c)); 177.14 (C(9)).

(1-((5-Нитрофуран-2-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил 2-(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетат (83)



Выход: 86 %, желтый порошок, т.пл. 215–217 °С. Найдено (%): С, 60.43; Н, 3.62; N, 15.36. C₂₃H₁₇N₅O₆ Вычислено (%): С, 60.13; Н, 3.73; N, 15.24. Масс-спектр, *m/z* (I_{отн} (%)): 459.4106 [M+H]⁺ (100). Спектр ЯМР ¹H: 5.33 (с, 2H, H₂(10)); 5.49 (с, 2H, H₂(4b)); 5.88 (с, 2H, H₂(13)); 6.94 (д, 1H, H(14), *J* = 3.8); 7.34–7.40 (м, 2H, H(2), H(7)); 7.63 (д, 2H, H(4), H(5), *J* = 8.7); 7.72 (д, 1H, H(15), *J* = 3.8); 7.76 (т.д, 2H, H(3), H(6), *J* = 8.7, *J* = 6.9, *J* = 1.8); 8.30 (с, 1H, H(12)); 8.36 (д.д, 2H, H(1), H(8), *J* = 7.9, *J* = 1.7). Спектр ЯМР ¹³C: 46.10 (C(10)); 47.88 (C(4b)); 58.80 (C(13)); 114.21 (C(13a)); 114.3 (C(14)); 116.22 (C(4), C(5)); 122.05 (C(2), C(7)); 122.23 (C(1a), C(8a)); 125.95 (C(12)); 127.14 (C(1), (8)); 134.71 (C(3), C(6)); 142.32 (C(14)); 142.5 (C(4a), C(5a)); 152.13 (C(15)); 152.69 (C(15a)); 169.02 (C(4c)); 177.13 (C(9)).

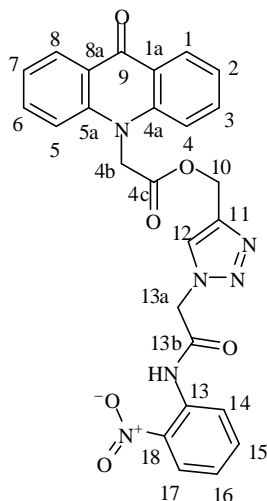
(1-(2-(2-Метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил 2-(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетат (84)



Выход: 92 %, белый порошок, т.пл. 227–229 °С. Найдено (%): С, 59.37; Н, 4.24; N, 20.26. C₂₄H₂₁N₇O₅. Вычислено (%): С, 59.13; Н, 4.34; N, 20.11. Масс-спектр, *m/z* (I_{отн} (%)): 487.4671 [M+H]⁺ (100). Спектр ЯМР ¹H: 1.85 (с, 3H, H₃(15a)); 4.70–4.75 (м, 2H, (13)H₂); 4.83–4.89 (м, 2H, H₂(14)); 5.29 (с, 2H, H₂(4b)); 5.47 (с, 2H, H₂(10)); 7.35–7.40 (м, 2H, H(2), H(7)); 7.63 (д, 2H, H(4), H(5),

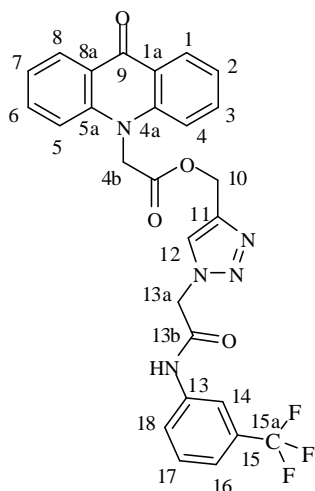
$J = 8.7$); 7.79–7.83 (м, 2H, H(2), H(7)); 7.79–7.83 (м, 2H, H(3), H(6)); 8.07 (с, 1H, H(12)); 8.09 (с, 1H, H(16)); 8.34–8.38 (м, 2H, H(1), H(8)). Спектр ЯМР ^{13}C : 13.26 (C(15a)); 46.52 (C(13)); 47.92 (C(14)); 49.24 (C(4b)); 58.61 (C(10)); 116.20 (C(4), C(5)); 122.05 (C(2), C(7)); 122.23 (C(1a), C(8a)); 126.40 (C(12)); 127.15 (C(1), (8)); 133.76 (C(16)); 133.89 (C(11)); 134.81 (C(3), C(6)); 142.22 (C(15)); 142.49 (C(4a), C(5a)); 150.22 (C(17)); 168.92 (C(4c)); 177.14 (C(9)).

(1-(2-(2-Нитрофениламино)-2-оксоэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил 2-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (85)



Выход: 67 %, белый порошок, т.пл. 233-235 °С. Найдено (%): С, 60.83; Н, 3.86; N, 16.38. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_6$. Вычислено (%): С, 60.94; Н, 3.93; N, 16.40. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 512.4735 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 5.36 (с, 2H, H₂(13a)); 5.47 (с, 2H, H₂(10)); 5.53 (с, 2H, H₂(4b)); 7.34–7.38 (м, 2H, H(2), H(7)); 7.43–7.47 (м, 1H, H(15)); 7.62–7.66(м, 2H, H(4), H(5)); 7.69–7.72 (м, 1H, H(14)); 7.75–7.81 (м, 3H, H(3), H(6), H(16)); 8.00–8.03 (м, 1H, H(17)); 8.21 (с, 1H, H(12)); 8.34–8.38 (м, 2H, H(1), H(8)); 10.79 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 47.89 (C(4b)); 52.38 (C(13a)); 58.88 (C(10)); 116.2 (C(4), C(5)); 122.02 (C(2), C(7)); 122.21 (C(1a), C(8a)); 125.58 (C(12)); 125.97 (C(13)); 126.44 (C(11)); 127.07 (C(14)); 127.22 (C(1), (8)); 130.72 (C(15)); 134.66 (C(16)); 134.8 (C(3), C(6)); 141.74 (C(17)); 142.51 (C(4a), C(5a)); 143.01 (C(18)); 165.36 (C(13b)); 169.02 (C(4c)); 177.15 (C(9)).

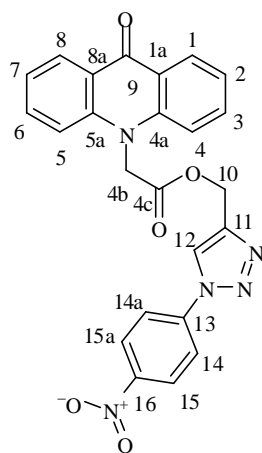
(1-(2-Оксо-2-(3-(трифторметил)фениламино)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил 2-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетат (86)



Выход: 67 %, белый порошок, т.пл. 276-278 °С. Найдено (%): С, 60.71; Н, 3.80; N, 13.18. $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено (%): С, 60.56; Н, 3.76; N, 13.08. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 535.4742 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 5.37 (с, 2H, H₂(13a)); 5.43 (с, 2H, H₂(10)); 5.51 (с, 2H, H₂(4b)); 7.35–7.39 (м, 2H, H(2), H(7)); 7.63–7.67(м, 2H, H(4), H(5)); 7.73–7.76 (м, 3H, H(16), H(17), H(18)); 7.79–7.83 (м, 3H, H(3), H(6),

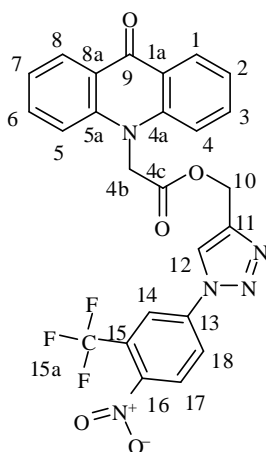
H(14)); 8.24 (с, 1H, H(12)); 8.35–8.37 (м., 2 H, H(1), H(8)); 10.87 (с, 1 H, NH); Спектр ЯМР ^{13}C : 47.96 (C(4b)); 52.64 (C(13a)); 58.94 (C(10)); 116.23 (C(4), C(5)); 119.66 (C(12)); 122.05 (C(2), C(7)); 122.25 (C(1a), C(8a)); 123.85 (C(17)); 124.17 (C(16)); 124.39 (C(15a)); 125.67 (C(13)); 126.76 (C(11)); 127.11 (C(18)); 127.22 (C(1), (8)); 134.8 (C(3), C(6)); 141.69 (C(15)); 142.45(C(14)); 142.52 (C(4a), C(5a)); 165.37 (C(13b)); 169.07 (C(4c)); 177.16 (C(9)).

1-(4-Нитрофенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил 2-(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетат (87)



Выход: 91 %, желтый порошок, т.пл. 251-253 °С. Найдено (%): С, 63.42; Н, 3.66; N, 15.42. $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5$ Вычислено (%): С, 63.29; Н, 3.76; N, 15.38. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 455.4225 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 5.45 (с, 2H, H_2 (10)); 5.53 (с, 2H, H_2 (4b)); 7.34–7.38 (м, 2H, H(2), H(7)); 7.67 (д, 2H, H(4), H(5), $J = 8.7$); 7.77–7.81 (м, 2H, H(3), H(6)); 8.24 (д, 2H, H(14), H(14a), $J = 9$); 8.34–8.37 (м, 2H, H(1), H(8)); 8.49 (д, 2H, H(15), H(15a), $J = 9$); 9.10 (с, 1H, H(12)). Спектр ЯМР ^{13}C : 47.95(C(4b)); 58.55 (C(10)); 116.2 (C(4), C(5)); 121.21 (C(11)); 122.07 (C(2), C(7)); 122.26 (C(1a), C(8a)); 124.2 (C(12)); 126.13 (C(13)); 127.14 (C(1), (8)); 134.74 (C(3), C(6)); 140.72 (C(14), (14a)); 142.51 (C(4a), C(5a)); 143.9 (C(15), (15a)); 147.46 (C(16)); 169.05 (C(4c)); 177.18 (C(9)).

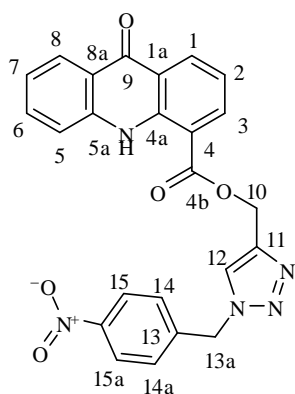
(1-(4-Нитро-3-(трифторметил)фенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил 2-(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетат (88)



Выход: 85 %, желтые кристаллы, т.пл. 226-228 °С. Найдено (%): С, 57.47; Н, 3.12; N, 13.33. $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$. Вычислено (%): С, 57.37; Н, 3.08; N, 13.38. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 523.4204 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 5.47 (с, 2H, H_2 (10)); 5.53 (с, 2H, H_2 (13a)); 7.36 (т, 2H, H(2), H(7), $J = 7.6$); 7.67 (д, 2H, H(4), H(5), $J = 8.7$); 7.76–7.82 (м, 2H, H(3), H(6)); 8.36 (д, 2 H, H(1), H(8), $J = 7.8$); 8.44–8.48 (м, 1H, C(14)H); 8.52–8.57 (м, 2H, H(17), H(18)); 9.23 (с, 1H, H(12)). Спектр ЯМР

^{13}C : 47.89 (C(4b)); 58.45 (C(10)); 116.21 (C(4), C(5)); 122.07 (C(2), C(7)); 122.27 (C(1a), C(8a)); 122.96 (C(13)); 123.91 (C(14)); 124.51 (C(12)); 125.51 (C(17)); 127.14 (C(1), (8)); 128.36 (C(18)); 134.74 (C(3), C(6)); 139.58 (C(11)); 142.52 (C(4a), C(5a)); 143.82 (C(15)); 146.74 (C(16)); 162.79 (C(15a)); 169.02 (C(4c)); 177.14 (C(9)).

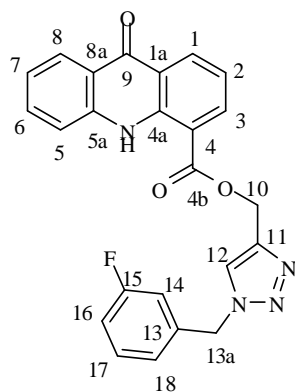
(1-(4-Нитробензил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил 9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбоксилат (89)



Выход: 80 %, желтый порошок, т.пл. 210-212 °С. Найдено (%): С, 63.39; Н, 3.80; N, 15.42. $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5$. Вычислено (%): С, 63.29; Н, 3.76; N, 15.38. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 535.4742 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 5.58 (с, 2Н, $\text{H}_2(10)$); 5.84 (с, 2Н, $\text{H}_2(13\text{a})$); 7.33–7.39 (м, 2Н, Н(2), Н(6)); 7.55–7.60 (м, 2Н, Н(14), Н(14а)); 7.77–7.82 (м, 1Н, Н(5)); 7.84–7.88 (м, 1Н, Н(7)); 8.25–8.27 (м, 3Н, Н(3), Н(15), Н(15а)); 8.40–8.43 (м, 1Н,

Н(8)); 8.48 (с, 1Н, Н(12)); 8.55–8.58 (м, 1Н, Н(1)); 11.60 (с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 52.48 (C(10)); 59.09 (C(13a)); 114.69 (C(8a)); 119.08 (C(5)); 120.84 (C(2)); 121.10 (C(1a)); 122.19 (C(7)); 122.98 (C(4)); 124.42 (C(11)); 125.92 (C(12)); 126.30 (C(8)); 129.57 (C(13)); 133.46 (C(3)); 134.69 (C(6)); 137.18 (C(1)); 140.47 (C(5a)); 141.20 (C(4a)); 142.49 (C(14), (14a)); 143.77 (C(15), (15a)); 147.76 (C(16)); 166.82 (C(4b)); 176.93 (C(9)).

(1-(3-Фторбензил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил 9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбоксилат (90)

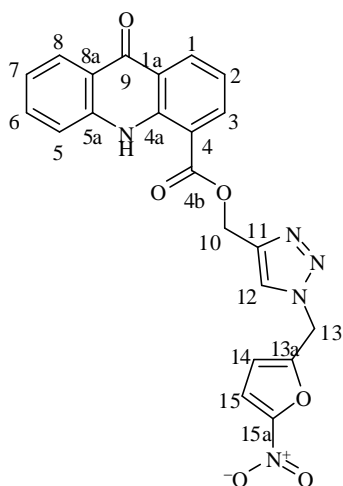


Выход: 76 %, желтые кристаллы, т.пл. 213-215 °С. Найдено (%): С, 67.37; Н, 4.03; N, 13.00. $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_3$. Вычислено (%): С, 67.28; Н, 4.00; N, 13.08. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 428.4154 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^{13}C : 5.57 (с, 2Н, $\text{H}_2(10)$); 5.68 (с, 2Н, $\text{H}_2(13\text{a})$); 7.17–7.23 (м, 3Н, Н(16), Н(17), Н(18)); 7.34–7.39 (м, 2Н, Н(2), Н(6)); 7.41–7.46 (м, 1Н, Н(14)); 7.77–7.82 (м, 1Н, Н(5)); 7.83–7.87 (м, 1Н, Н(7)); 8.22–8.26 (м, 1Н,

Н(3)); 8.39–8.43 (м, 1Н, Н(8)); 8.44 (с, 1Н, Н(12)); 8.55–8.58 (м, 1Н, Н(1)); 11.59 (с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 52.71 (C(10)); 59.14 (C(13a)); 114.65 (C(8a)); 115.31

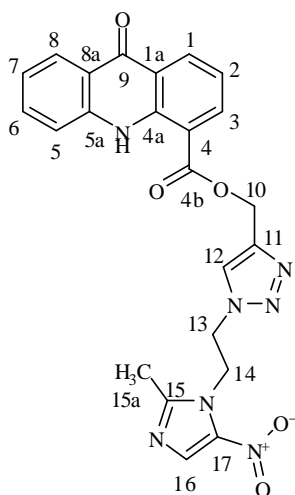
(C(16)); (C(14)); 119.08 (C(5)); 120.82 (C(2)); 121.07 (C(1a)); 122.18 (C(7)); 122.98 (C(4)); 124.60 (C(18)); 125.61 (C(12)); 126.34 (C(8)); 131.35 (C(3)); 131.41 (C(17)); 133.46 (C(13)); 134.68 (C(6)); 137.18 (C(1)); 139.00 (C(11)); 140.46 (C(5a)); 141.20 (C(4a)); 163.41 (C(15)); 166.82 (C(4b)); 176.91 (C(9)).

(1-((5-Нитрофуран-2-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил 9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбоксилат (91)



Выход: 77 %, желтые кристаллы, т.пл. 176-178 °С. Найдено (%): С, 59.22; Н, 3.28; N, 15.65. $C_{22}H_{15}N_5O_6$. Вычислено (%): С, 59.33; Н, 3.39; N, 15.72. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 445.3841 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР 1H : 5.58 (с, 2H, $H_2(10)$); 5.91 (с, 2H, C(13) H_2); 6.98 (д, 1H, H(14), $J = 3.8$); 7.34–7.39 (м, 2H, H(2), H(6)); 7.69 (д, 1H, H(14), $J = 3.8$); 7.78–7.82 (м, 1H, H(5)); 7.85–7.88 (м, 1H, H(7)); 8.25 (д, 1H, H(3), $J = 8$); 8.42 (д.т, 1H, C(8)H, $J = 7.6$, $J = 1.6$); 8.47 (с, H(12)); 8.57 (д, 1H, H(1), $J = 7.9$); 11.60 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 46.17 (C(10)); 59.01 (C(13)); 114.24 (C(13a)); 114.36 (C(11)); 114.62 (C(8a)); 119.09 (C(5)); 120.82 (C(2)); 121.07 (C(1a)); 122.19 (C(7)); 123.00 (C(4)); 125.89 (C(12)); 126.35 (C(8)); 133.51 (C(3)); 134.69 (C(6)); 137.17 (C(1)); 140.47 (C(5a)); 141.21 (C(4a)); 142.49 (C(14)); 152.62 (C(15)); 162.78 (C(15a)); 166.81 (C(4b)); 176.92 (C(9)).

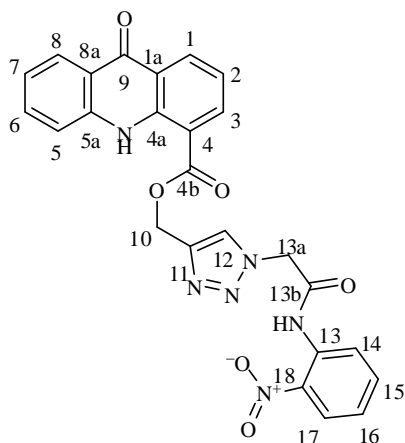
(1-(2-(2-Метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил 9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбоксилат (92)



Выход: 82 %, желтый порошок, т.пл. 218-220 °С. Найдено (%): С, 58.39; Н, 4.08; N, 20.77. $C_{23}H_{19}N_7O_5$. Вычислено (%): С, 58.35; Н, 4.05; N, 20.71. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 473.4407 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР 1H : 1.83 (с, 3H, $H_3(15a)$); 4.71–4.75 (м, 2H, $H_2(13)$); 4.86–4.90 (м, 2H, $H_2(14)$); 5.52 (с, 2H, $H_2(10)$); 7.35–7.42 (м, 2H, H(2), H(6)); 7.80–7.84 (м, 1H, H(5)); 7.87–7.90 (м, 1H, H(7)); 8.04 (с, 1H, H(12)); 8.18 (с, 1H, H(16)); 8.24–8.28 (м, 1H, H(3)); 8.39–8.43 (м, 1H, H(8)); 8.57–8.60 (м, 1H, H(1)); 11.62 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C : 13.28 (C(15a)); 46.61

(C(13)); 49.34 (C(14)); 58.90 (C(10)); 114.58 (C(8a)); 119.13 (C(5)); 120.82 (C(2)); 121.12 (C(1a)); 122.22 (C(7)); 123.02 (C(4)); 126.34 (C(8)); 126.45 (C(12)); 133.53 (C(16)); 133.70 (C(3)); 133.73 (C(11)); 134.74 (C(6)); 137.13 (C(1)); 140.49 (C(5a)); 141.28 (C(4a)); 142.44 (C(15)); 151.31 (C(17)); 166.78 (C(4b)); 176.93 (C(9)).

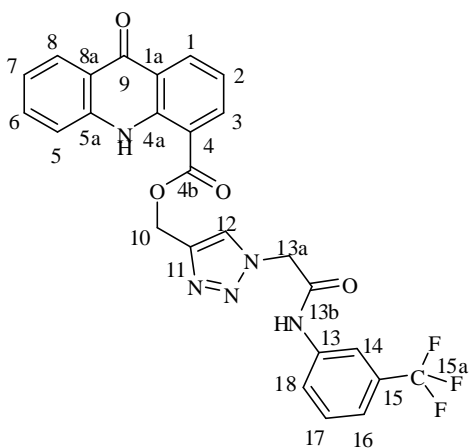
1-(2-(2-Нитрофениламино)-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил 9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбоксилат (93)



Выход: 80 %, желтые кристаллы, т.пл. 250-252 °С. Найдено (%): С, 60.33; Н, 3.67; N, 16.92. C₂₅H₁₈N₆O₆. Вычислено (%): С, 60.24; Н, 3.64; N, 16.86. Масс-спектр, m/z (I_{отн} (%)): 498.4473 [M+H]⁺ (100). Спектр ЯМР ¹H: 5.48 (с, 2H, H₂(10)); 5.61 (с, 2H, H₂(13a)); 7.34–7.40 (м, 2H, H(2), H(6)); 7.40–7.45 (м, 1H, H(14)); 7.69–7.76 (м, 2H, H(15), H(16)); 7.78–7.82 (м, 1H, H(5)); 7.86–7.90 (м, 1H, H(7)); 7.97–8.01 (м, 1H, H(17)); 8.23–

8.27 (м, 1H, H(3)); 8.36 (с, 1H, H(12)); 8.42–8.46 (м, 1H, H(8)); 8.56–8.60 (м, 1H, H(1)); 10.78 (с, 1H, NH); 11.62 (с, 1H, NHак). Спектр ЯМР ¹³C: 52.48 (C(10)); 59.10 (C(13a)); 114.67 (C(8a)); 119.13 (C(5)); 120.85 (C(2)); 121.11 (C(1a)); 122.21 (C(7)); 123.01 (C(4)); 125.53 (C(12)); 125.99 (C(14)); 126.33 (C(8)); 126.43 (C(11)); 127.12 (C(15)); 130.75 (C(16)); 133.48 (C(3)); 134.69 (C(6)); 134.71 (C(1)); 137.19 (C(1)); 140.49 (C(5a)); 141.21 (C(4a)); 141.91 (C(13)); 142.88 (C(17)); 165.39 (C(4b)); 166.84 (C(13b)); 176.93 (C(9)).

(1-(2-Оксо-2-(3-(трифторметил)фениламино)этил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-

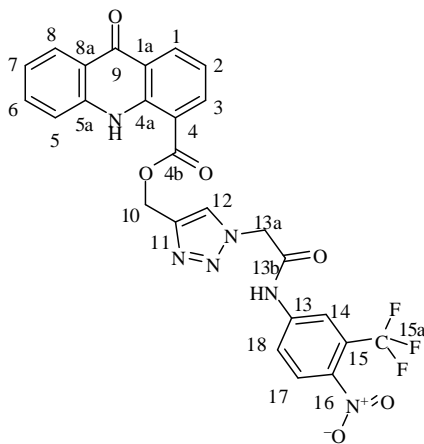


ил)метил 9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбоксилат (94)

Выход: 68 %, желтые кристаллы, т.пл. 213-215 °С. Найдено (%): С, 59.89; Н, 3.48; N, 13.43. C₂₆H₁₈F₃N₅O₄. Вычислено (%): С, 59.73; Н, 3.36; N, 13.35. Масс-спектр, m/z (I_{отн} (%)): 521.4470 [M+H]⁺ (100). Спектр ЯМР ¹H: 5.45 (с, 2H, H₂(10)); 5.62 (с, 2H, H₂(13a)); 7.34–7.44 (м, 2H, H(2), H(6)); 7.69–

7.75 (м, 2H, H(18), H(17)); 7.77–7.83 (м, 3H, H(5), H(14), H(16)); 7.87–7.93 (м, 1H, H(7)); 8.23–8.28 (м, 1H, H(3)); 8.39 (с, 1H, H(12)); 8.43–8.47 (м, 1H, H(8)); 8.57–8.61 (м, 1H, H(1)); 10.87 (с, 1H, NH); 11.63 (с, 1H, NHак). Спектр ЯМР ^{13}C : 52.78 (C(10)); 59.15 (C(13a)); 114.7 (C(8a)); 119.15 (C(5)); 119.65 (C(12)); 120.87 (C(2)); 121.11 (C(1a)); 122.22 (C(7)); 123.02 (C(4)); 123.85 (C(17)); 124.17 (C(16)); 124.39 (C(15a)); 125.67 (C(13)); 126.34 (C(8)); 126.78 (C(11)); 127.13 (C(18)); 133.53 (C(3)); 134.70 (C(6)); 137.18 (C(1)); 140.48 (C(5a)); 141.22 (C(4a)); 141.85 (C(15)); 142.45(C(14)); 166.82 (C(4b)); 176.93 (C(9)).

(1-(2-(4-Нитро-3-(трифторметил)фениламино)-2-оксоэтил)-1H-1,2,3-



триазол-4-ил)метил 9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбоксилат (95)

Выход: 61 %, желтые кристаллы, т.пл. 281-283 °С.

Найдено (%): С, 55.21; Н, 3.09; N, 14.88.

$\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_6$. Вычислено (%): С, 55.13; Н, 3.03; N,

14.84. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 566.4449 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(100). Спектр ЯМР ^1H : 5.51 (с, 2H, H_2 (10)); 5.62 (с,

2H, H_2 (13a)); 7.34–7.4 (м, 2H, H(2), H(6)); 7.77–7.81 (м, 1H, H(5)); 7.85–7.88 (м, 1H,

H(7)); 7.99–8.03 (м, 1H, H(18)); 8.21–8.28 (м, 3H, H(3), H(12), H(17)); 8.40–8.44 (м,

1H, H(8), H(14)); 8.55–8.59 (м, 1H, H(1)); 11.34 (с, 1H, NH); 11.60 (с, 1H, NHак).

Спектр ЯМР ^{13}C : 52.81 (C(10)); 58.11 (C(13a)); 114.65 (C(8a)); 117.85 (C(12));

119.11 (C(5)); 120.83 (C(2)); 121.08 (C(1a)); 121.52 (C(13)); 122.2 (C(7)); 122.99

(C(4)); 123.11 (C(11)); 123.35 (C(18)); 126.34 (C(8)); 127.14 (C(17)); 128.33 (C(14));

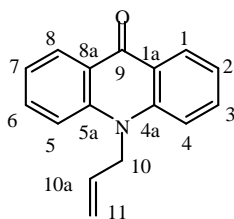
133.51 (C(3)); 134.67 (C(6)); 137.15 (C(1)); 140.46 (C(5a)); 141.21 (C(4a)); 141.9

(C(15)); 142.26 (C(15a)); 143.42 (C(16)); 166.23 (C(4b)); 166.83 (C(13b)); 176.91

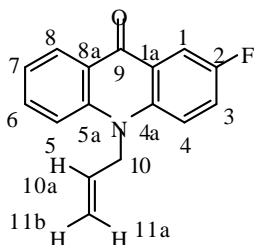
(C(9)).

Общая методика синтеза соединений 104-106.

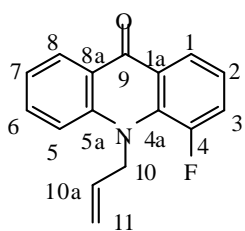
Акридон 0.01 моль суспендируют в 10 мл DMF, прибавляют 0.012 моль гидроксида натрия. Смесь перемешивают 30 минут и прибавляют 0.011 моль аллилбромид, перемешивают 5 часов, выливают в воду, отфильтровывают, сушат и используют в следующей стадии без дополнительной очистки

10-Аллилакридин-9(10H)-он 104

Выход: 90 %, белый порошок, т.пл. 132-134°C. Найдено (%): C, 81.65; H, 5.56; N, 5.97. $C_{16}H_{13}NO$. Вычислено (%): C, 81.68; H, 5.57; N, 5.95. Масс-спектр, m/z (Ютн (%)): 235.2766 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР 1H : 4.92–5.02 (м, 2H, $H_2(10)$); 5.23–5.38 (м, 2H, $H_2(11)$); 6.18–6.28 (м, 1H, H(10a)); 7.35 (т, 2H, H(2), H(7), $J = 7.4$); 7.54 (д, 2H, H(4), H(5), $J = 8.7$); 7.76–7.80 (м, 2H, H(3), H(6)); 8.37 (д.д., 2H, H(1), H(8), $J = 8.0$, $J = 1.7$). Спектр ЯМР ^{13}C : 54.08 (C(10)); 115.79 (C(11)); 116.54 (C(4), C(5)); 121.78 (C(2), C(7)); 122.02 (C(1a), C(8a)); 126.92 (C(1), (8)); 133.67 (C(10a)); 134.42 (C(3), C(6)); 142.94 (C(4a), C(5a)); 165.20 (C(4c)); 177.20 (C(9)).

10-Аллил-2-фторакридин-9(10H)-он 105

Выход: 92 %, белый порошок, т.пл. 140-142°C. Найдено (%): C, 75.74; H, 4.75; N, 5.51. $C_{16}H_{12}FNO$. Вычислено (%): C, 75.88; H, 4.78; N, 5.53. Масс-спектр, m/z (Ютн (%)): 253.2703 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР 1H : 4.88–4.95 (м, 1H, $H_2(11a)$); 5.01 (уш.с, 2H, $H_2(10)$); 5.19–5.22 (м, 1H, $H_2(11b)$); 6.12–6.18 (м, 1H, H(10a)); 7.35 (т, 1H, H(7), $J = 7.4$); 7.68 (д, 1H, H(5), $J = 8.6$); 7.70–7.84 (м, 2H, H(3), H(4)); 7.80–7.84 (м, 1H, H(1)); 7.97–8.00 (м, 1H, H(6)); 8.39 (д.д, 1H, H(8), $J = 8$, $J = 1.6$).

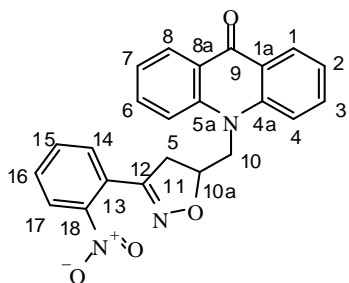
10-Аллил-4-фторакридин-9(10H)-он 106

Выход: 88 %, белый порошок, т.пл. 135-137 °C. Найдено (%): C, 75.77; H, 4.76; N, 5.50. $C_{16}H_{12}FNO$. Вычислено (%): C, 75.88; H, 4.78; N, 5.53. Масс-спектр, m/z (Ютн (%)): 253.2707 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР 1H : 4.99 (уш.с, 2H, $H_2(10)$); 5.25–5.40 (м, 2H, $H_2(11)$); 6.21–6.31 (м, 1H, H(10a)); 7.18–7.23 (м, 1H, H(7)); 7.30 (т, 1H, H(2), $J = 7.4$); 7.39–7.46 (м, 1H, H(3)); 7.54 (д, 1H, H(5), $J = 8.6$); 7.67–7.72 (м, 1H, H(6)); 8.35 (д, 1H, H(8), $J = 7.9$); 8.49 (д, 1H, H(1), $J = 8$). Спектр ЯМР ^{13}C : 54.08 (C(10)); 115.79 (C(11)); 120.60 (C(5)); 120.76 (C(7)); 121.43 (C(3)); 122.00 (C(8a)); 122.48 (C(1)); 123.43 (C(2)); 125.65 (C(1a)); 127.43 (C(4a)); 132.69 (C(8)); 133.67 (C(10a)); 134.16 (C(6)); 144.02 (C(5a)); 152.46 (C(4)); 177.39 (C(9)).

Общая методика синтеза соединений 108 - 114.

Аллилакридон 0.01 моль растворяют 50 мл этанола, прибавляют 0.015 моль оксима и 0.02 моль хлорамина-Т. Кипятят 3 часа, охлаждают, продукт отфильтровывают, промывают водой и этанолом.

10-((3-(2-Нитрофенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)метил)акридин-9(10H)-он (108)



9(10H)-он (108)

Выход: 64 %, желтые кристаллы, т.пл. 243-245 °С.

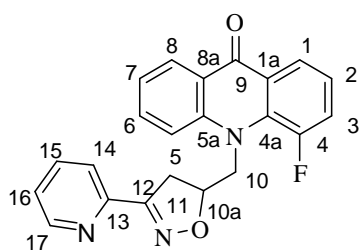
Найдено (%): С, 69.37; Н, 4.25; N, 10.56. $C_{23}H_{17}N_3O_4$.

Вычислено (%): С, 69.17; Н, 4.29; N, 10.52. Масс-спектр,

m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 399.3987 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР 1H :

3.40–3.79 (м, 2H, $H_2(11)$); 4.69–5.04 (м, 2H, $H_2(10)$); 5.32–5.40 (м, 1H, $H(10a)$); 7.37 (т, 2H, $H(2)$, $H(7)$, $J = 7.4$); 7.75–7.93 (м, 7H, $H(3)$, $H(4)$, $H(5)$, $H(6)$, $H(14)$, $H(15)$, $H(16)$); 8.09 (д, 1H, $H(17)$, $J = 8$); 8.39 (дд, 2H, $H(1)$, $H(8)$, $J = 8$, $J = 1.6$).

4-Фтор-10-((3-(пиридин-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)метил)акридин-9(10H)-он (109)



ил)метил)акридин-9(10H)-он (109)

Выход: 53 %, желтые кристаллы, т.пл. 224-226 °С.

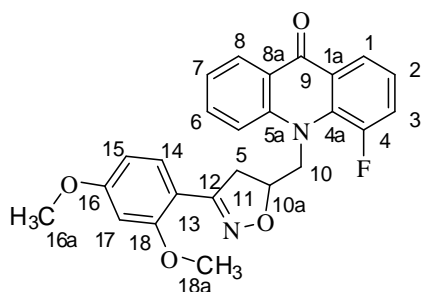
Найдено (%): С, 70.83; Н, 4.35; N, 11.28. $C_{22}H_{16}FN_3O_2$.

Вычислено (%): С, 70.77; Н, 4.32; N, 11.25. Масс-спектр,

m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 373.3798 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР 1H :

3.37–3.71 (м, 2H, $H_2(11)$); 4.80–4.99 (м, 2H, $H_2(10)$); 5.15–5.23 (м, 1H, $H(10a)$); 7.33 – 7.43 (м, 2H, $H(5)$, $H(7)$); 7.45–7.50 (м, 1H, $H(16)$); 7.69–7.77 (м, 1H, $H(2)$); 7.83–7.92 (м, 3H, $H(6)$, $H(14)$, $H(15)$); 8.06 (д, 1H, $H(3)$, $J = 8.7$); 8.21 (д, 1H, $H(8)$, $J = 7.8$); 8.32 (д, 1H, $H(1)$, $J = 7.8$); 7.45–7.50 (м, 1H, $H(17)$). Спектр ЯМР ^{13}C : 38.55 (C(11)); 53.2 (C(10)); 80.75 (C(10a)); 117.86 (C(5)); 121.63 (C(7)); 122.43 (C(1)); 122.58 (C(16)); 122.83 (C(3)); 123.38 (C(2)); 125.27 (C(8a)); 125.57 (C(1a)); 127.00 (C(4a)); 132.62 (C(8)); 134.88 (C(6)); 137.41 (C(15)); 143.96 (C(5a)); 148.93 (C(12)); 149.99 (C(14)); 151.14 (C(13)); 152.82 (C(4)); 159.19 (C(17)); 176.58 (C(9)).

10-((3-(2,4-Диметоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)метил)-4-фторакридин-9(10H)-он (110)



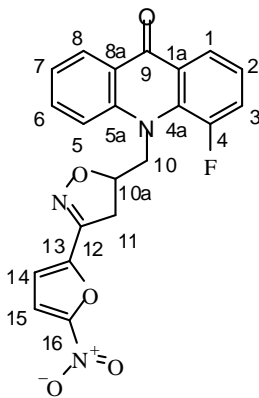
фторакридин-9(10H)-он (110)

Выход: 53 %, желтые кристаллы, т.пл. 237-239 °С.

Найдено (%): С, 69.57; Н, 4.93; N, 6.54. $C_{25}H_{21}FN_2O_4$.

Вычислено (%): C, 69.44; H, 4.89; N, 6.48. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 432.4437 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 3.25–3.40 (м, 2H, $\text{H}_2(11)$); 3.53–3.63 (м, 3H, $\text{H}_3(16a)$); 3.85–3.94 (м, 3H, $\text{H}_3(18a)$); 4.70–4.91 (м, 2H, $\text{H}_2(10)$); 4.98–5.09 (м, 1H, $\text{H}(10a)$); 6.56–7.61 (м, 2H, $\text{H}(14)$, $\text{H}(15)$); 7.31–7.43 (м, 2H, $\text{H}(5)$, $\text{H}(7)$); 7.50–7.56 (м, 1H, $\text{H}(17)$); 7.67–7.75 (м, 1H, $\text{H}(2)$); 7.82–7.89 (м, 1H, $\text{H}(6)$); 8.00–8.06 (м, 1H, $\text{H}(3)$); 8.18–8.24 (м, 1H, $\text{H}(8)$); 8.29–8.35 (м, 1H, $\text{H}(1)$). Спектр ЯМР ^{13}C : 41.44 (C(11)); 53.38 (C(10)); 55.91 (C(18a)); 56.28 (C(16a)); 79.46 (C(10a)); 117.87 (C(17)); 121.60 (C(13)); 121.75 (C(15)); 122.47 (C(3)); 126.76 (C(5)); 123.33 (C(7)); 125.55 (C(8a)); 126.06 (C(1)); 126.95 (C(2)); 129.76 (C(1a)); 130.33 (C(8)); 132.68 (C(14)); 134.75 (C(4a)); 144.05 (C(6)); 151.20 (C(5a)); 152.82 (C(4)); 156.08 (C(12)); 159.16 (C(18)); 162.76 (C(16)); 176.54 (C(9))

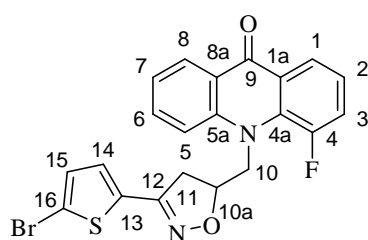
4-Фтор-10-((3-(5-нитрофуран-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-



ил)метил)акридин-9(10H)-он (111)

Выход: 45 %, желтые кристаллы, т.пл. 251–253 °С. Найдено (%): C, 61.81; H, 3.49; N, 10.26. $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_5$. Вычислено (%): C, 61.92; H, 3.46; N, 10.32. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 407.3515 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 3.36–3.72 (м, 2H, $\text{H}_2(11)$); 4.78–5.01 (м, 2H, $\text{H}_2(10)$); 5.24–5.21 (м, 1H, $\text{H}(10a)$); 7.31 (д, 1H, $\text{H}(14)$, $J = 3.8$); 7.34–7.38 (м, 1H, $\text{H}(5)$); 7.39–7.43 (м, 1H, $\text{H}(7)$); 7.71–7.77 (м, 1H, $\text{H}(2)$); 7.84 (д, 1H, $\text{H}(15)$, $J = 3.8$); 7.85–7.89 (м, 1H, $\text{H}(6)$); 8.02 (д, 1H, $\text{H}(3)$, $J = 8.8$); 8.20–8.23 (м, 1H, $\text{H}(8)$); 8.33 (д,д, 1H, $\text{H}(1)$, $J = 8$, $J = 1.8$). Спектр ЯМР ^{13}C : 37.91 (C(10a)); 52.96 (C(10)); 81.42 (C(11)); 114.69 (C(14)); 116.00 (C(15)); 121.91 (C(5)); 122.36 (C(7)); 122.65 (C(3)); 122.89 (C(8a)); 123.42 (C(1)); 125.49 (C(2)); 127.04 (C(1a)); 132.55 (C(8)); 134.94 (C(4a)); 143.85 (C(6)); 146.79 (C(5a)); 149.21 (C(12)); 151.11 (C(13)); 152.47 (C(4)); 152.73 (C(16)); 176.54 (C(9)).

10-((3-(5-Бромтиофен-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)метил)-4-

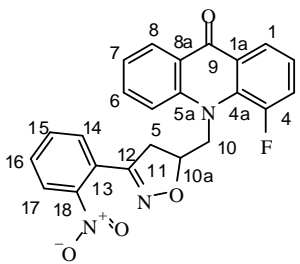


фторакридин-9(10H)-он (112)

Выход: 65 %, желтые кристаллы, т.пл. 236–238 °С. Найдено (%): C, 55.29; H, 3.15; N, 6.19. $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{BrFN}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено (%): C, 55.15; H, 3.09; N, 6.13. Масс-спектр,

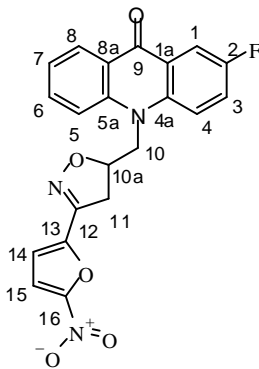
m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 457.3156 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 3.32–3.69 (м, 2H, $\text{H}_2(11)$); 4.76–4.97 (м, 2H, $\text{H}_2(10)$); 5.15–5.25 (м, 1H, $\text{H}(10a)$); 7.26 (д, 1H, $\text{H}(14)$, $J = 3.9$); 7.32 (д, 1H, $\text{H}(15)$, $J = 3.9$); 7.36 (тд, 1H, $\text{H}(7)$, $J = 7.9$); 7.39–7.42 (м, 1H, $\text{H}(5)$); 7.73 (ддд, 1H, $\text{H}(2)$, $J = 16.1$, $J = 7.8$, $J = 1.5$); 7.86 (ддд, 1H, $\text{H}(6)$, $J = 8.8$, $J = 6.9$, $J = 1.7$); 8.03 (д, 1H, $\text{H}(3)$, $J = 8.8$); 8.21 (дд, 1H, $\text{H}(8)$, $J = 7.9$, $J = 1.4$); 8.32 (дд, 1H, $\text{H}(1)$, $J = 8$, $J = 1.7$).

4-Фтор-10-((3-(2-нитрофенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)метил)акридин-9(10H)-он (113)



Выход: 67 %, желтые кристаллы, т.пл. 249-251 °С. Найдено (%): C, 66.32; H, 3.89; N, 10.05. $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_4$. Вычислено (%): C, 66.18; H, 3.86; N, 10.07. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 417.3893 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : 3.32–3.69 (м, 2H, $\text{H}_2(11)$); 4.78–5.01 (м, 2H, $\text{H}_2(10)$); 5.18–5.24 (м, 1H, $\text{H}(10a)$); 7.33–7.39 (м, 1H, $\text{H}(7)$); 7.41 (т, 1H, $\text{H}(5)$, $J = 7.4$); 7.70–7.78 (м, 2H, $\text{H}(14)$, $\text{H}(15)$); 7.81–7.89 (м, 2H, $\text{H}(6)$, $\text{H}(16)$); 8.01 (д, 1H, $\text{H}(3)$, $J = 8.9$); 8.05 (д, 1H, $\text{H}(17)$, $J = 8.5$); 8.21 (д, 1H, $\text{H}(8)$, $J = 7.9$); 8.33 (д, 1H, $\text{H}(1)$, $J = 8$).

2-Фтор-10-((3-(5-нитрофуран-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)метил)акридин-9(10H)-он (114)



Выход: 41 %, желтые кристаллы, т.пл. 241-243 °С. Найдено (%): C, 61.84; H, 3.49; N, 10.28. $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_5$. Вычислено (%): C, 61.92; H, 3.46; N, 10.32. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 407.3518 $[M+H]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H : Спектр ЯМР ^1H : 3.37–3.71 (м, 2H, $\text{H}_2(11)$); 4.78–5.01 (м, 2H, $\text{H}_2(10)$); 5.24–5.21 (м, 1H, $\text{H}(10a)$); 6.12–6.18 (м, 1H, $\text{H}(10a)$); 7.31 (д, 1H, $\text{H}(14)$, $J = 3.8$); 7.34 (т, 1H, $\text{H}(7)$, $J = 7.4$); 7.68 (д, 1H, $\text{H}(5)$, $J = 8.6$); 7.71–7.85 (м, 3H, $\text{H}(3)$, $\text{H}(4)$, $\text{H}(15)$); 7.83–7.87 (м, 1H, $\text{H}(1)$); 7.95–7.98 (м, 1H, $\text{H}(6)$); 8.39 (дд, 1H, $\text{H}(8)$, $J = 8$, $J = 1.6$).

ВЫВОДЫ

1) Исследование реакции циклизации перфторацилгидразидов акридонуксусной кислоты показало, что оптимальным циклизующим реагентом для них является полифосфорная кислота. Установлено, что реакция производных акридона, содержащих 1,3,4-оксадиазольный фрагмент и перфторированные заместители, с аминами протекает при 25 °С в избытке амина, тогда как аналогичная реакция со спиртами протекает только в присутствии K_2CO_3 .

2) Проведена оптимизация условий реакции конденсации акридонуксусной кислоты и 4-карбоксиякридона с аминами и спиртами, в результате установлено, что эффективным конденсирующим реагентом является карбонилдиимидазол, применение которого позволяет получать целевые продукты с чистотой более 95% (ЯМР 1H , ВЭЖХ) без дополнительной очистки.

3) Изучена реакция кватернизации новых производных акридин- и акридонкарбоновых кислот. Показано, что наибольшие выходы четвертичных аммониевых солей достигаются при использовании в качестве растворителя ацетонитрила.

4) Впервые осуществлен синтез новых производных акридонкарбоновых кислот, содержащих 1,2,3-триазольный фрагмент с использованием реакции азид-алкинового циклоприсоединения азидов к пропаргиловым эфирам акридонкарбоновых кислот.

5) Разработана методика синтеза производных акридона содержащих изоксалиновый фрагмент с ароматическим заместителем, позволяющая получать соединения с чистотой выше 95% без дополнительной очистки. Установлено, что хлорамин-Т является оптимальным реагентом для осуществления реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.

6) Показано, что сочетание акридонового фрагмента с нитрофурановым циклом способствует повышению антибактериальной активности по отношению к *Ps. aeruginosa* и *Candida albicans* в сравнении с фурацилином.

7) Установлено, что наиболее высокая антибактериальная активность по отношению ко всем исследованным тест-штаммам патогенных микроорганизмов достигается при сочетании в молекуле фармакофорных фрагментов акридинового, изоксазолинового и нитрофуранового циклов: соединения 4-фтор-10-((3-(5-нитрофуран-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)метил)акридин-9(10*H*)-он (**111**) и 2-фтор-10-((3-(5-нитрофуран-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)метил)акридин-9(10*H*)-он (**114**) проявили активность близкую к офлоксацину.

8) С использованием программного комплекса PASS выполнен прогноз биологической активности у вновь синтезированных соединений и показана возможность проявления ими помимо, антибактериальной, противоопухолевой, антипротозойной и антимикобактериальной активности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bernthsen. A. Die Acridine // *Liebigs Ann. Chem.* – 1884. – Vol. 224, №1. – P. 1 – 56.
2. Mehul M. Patel, Mimansha D. Mali, Saurabh K. Patel. Bernthsen synthesis, antimicrobial activities and cytotoxicity of acridine derivatives // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, №21. – P. 6324 – 6326.
3. Joseph J., Kuruvilla E., Achuthan A. T., Ramaiah D., Schuster G. B. Tuning of intercalation and electron-transfer processes between DNA and acridinium derivatives through steric effects // *Bioconjugate Chem.* – 2004, – Vol. 15, №6. – P. 1230 – 1235.
4. Koshima H., Kutsunai K. Rapid synthesis of acridines using microwave // *Heterocycles.* – 2002. – Vol. 57, №. 7. – P. 1299 – 1302.
5. Veverková E., Nosková M., Toma Š. Microwave synthesis of 9-substituted acridine derivatives // *Synth. Commun.* – 2002. – Vol. 32, №5. – P. 729 – 733.
6. Seijas J. A., Vázquez-Tato M. P., Martínez M. M., Rodríguez-Parga J. Microwave enhanced synthesis of acridines. A new aspect in the Bernthsen reaction // *Green Chem.* – 2002. Vol. 4. – P. 390 – 391.
7. Bratulescu G. 9-alkylacridine synthesis using 2,2-dimethoxypropane as water scavenger // *Heterocycles.* – 2014. – Vol. 89, №8. – P. 1877 – 1884.
8. Popp F. D. Polyphosphoric acid in the Bernthsen reaction // *J. Org. Chem.* – 1962. – Vol. 27, №7. – P. 2658 – 2659.
9. Das S., Thakur A. J. A green development of Bernthsen 9-substituted acridine synthesis in the absence of solvent catalyzed by p-toluenesulphonic acid (p-TSA) // *Green Chem. Lett. Rev.* – 2011. – Vol. 4, №2. – P. 131 – 135.
10. Wen J., Tang S., Zhang F., Shi R., Lei A. Palladium/copper Co-catalyzed oxidative C–H/C–H carbonylation of diphenylamines: a way to access acridones // *Org. Lett.* – 2017. – Vol. 19, №1. – P. 94 – 97.

11. Rogness D. C., Larock R. C. Synthesis of acridines by the [4+2] annulation of arynes and 2-aminoaryl ketones // *J. Org. Chem.* – 2010, – Vol. 75, №7. – P. 2289 – 2295.
12. J. Zhang, Y. Chen, X. Chen, X. Zheng, W. Cao, J. Chen, M. Zhang. Synthesis and characterization of oxadisilole-fused acridines, dioxatrisilole-fused acridines and benzo[*b*]acridines // *Tetrahedron.* – 2014. – Vol. 70, №35. – P. 5820 – 5827.
13. Yoon K., Ha S. M., Kim K. A convenient route to diverse heterocycles through an addition of β -amino carbonyl compounds to 3-halogeno-4-methoxybenzynes // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70, №14. – P. 5741 – 5744.
14. Huang Z., Yang Y., Xiao Q., Zhang Y., Wang J. Auto-tandem catalysis: synthesis of acridines by Pd-catalyzed C=C bond formation and C(*sp*²)-N cross-coupling // *Eur. J. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 2012, № 33. – P. 6586 – 6593.
15. Fraleoni-Morgera A., Zanirato P. BF₃·OEt₂-promoted synthesis of acridines via *N*-aryl nitrenium-BF₃ ions generated by dissociation of 2-oxo azidoarenes in benzene // *ARKIVOC.* – 2006. – Vol. 2006, №12. – P. 111 – 120.
16. Dubrovskiy A. V., Larock R. C. Synthesis of *o*-(dimethylamino)aryl ketones, acridones, acridinium salts, and 1*H*-indazoles by the reaction of hydrazones and arynes // *J. Org. Chem.* – 2012, – Vol. 77, №24. – P. 11232 – 11256.
17. Pintori D. G., Greaney M. F. Insertion of benzene rings into the amide bond: one-step synthesis of acridines and acridones from aryl amides // *Org. Lett.* – 2010. – Vol. 12, №1. – P. 168 – 171.
18. Guo H.-M., Mao R.-Z., Wang Q.-T., Niu H.-Y., Xie M.-S., Qu G.-R. Pd(II)-catalyzed one-pot, three-step route for the synthesis of unsymmetrical acridines // *Org. Lett.* – 2013. – Vol. 15, №21. – P. 5460 – 5463.
19. Anderson M. O., Moser J., Sherrill J., Guy R. K. A Convenient procedure for parallel ester hydrolysis // *Synlett.* – 2004. №13. – P. 2391 – 2393.
20. Lian Y., Hummel J. R., Bergman R. G., Ellman J. A. Facile synthesis of unsymmetrical acridines and phenazines by a Rh(III)-catalyzed

amination/cyclization/aromatization cascade // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – Vol. 135, №34. – P. 12548 – 12551.

21. Lehmedt K., Wirth E. Über einige *ms*-acridin-derivate. // *Chem. Ber.* – 1928. – Vol. 61, №8. – P. 2044 – 2049.

22. Bobin M., Kwast A., Wrobel Z. Efficient formation of σ H-adducts as a key step in the synthesis of acridines via Lewis acid-promoted transformations of the nitro group // *Tetrahedron.* – 2007. – Vol. 63, №45. – P. 11048 – 11054.

23. Więclaw M., Bobin M., Kwast A., Bujok R., Wróbel Z., Wojciechowski K. General synthesis of 2,1-benzisoxazoles (anthranils) from nitroarenes and benzylic C–H acids in aprotic media promoted by combination of strong bases and silylating agents // *Mol. Divers.* – 2015. – Vol. 19, №4. – P. 807 – 816.

24. Tsvetikhovskiy D., Buchwald S. L. Synthesis of heterocycles via Pd-ligand controlled cyclization of 2-chloro-N-(2-vinyl)aniline: preparation of carbazoles, indoles, dibenzazepines, and acridines // *J. Am. Chem. Soc.*, – 2010. – Vol. 132, №40. – P. 14048 – 14051.

25. Finet J.-P., Fedorov A., Combes S., Boyer G. Recent advances in Ullmann reaction: copper (II) diacetate catalysed N-, O- and S- arylation involving polycordinate heteroatomic derivatives // *Curr. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 6, №7. – P. 597 – 626.

26. Ma D., Cai Q., Zhang H. Mild method for Ullmann coupling reaction of amines and aryl halides // *Org. Lett.* – 2003. – Vol 5, №14. – P. 2453 – 2455.

27. Ma D., Xia C. CuI-catalyzed coupling reaction of β -amino acids or esters with aryl halides at temperature lower than that employed in the normal Ullmann reaction. Facile synthesis of SB-214857 // *Org. Lett.* – 2001. – Vol. 3, №16. – P. 2583 – 2586.

28. Wolter M., Klapars A., Buchwald S. L. Synthesis of N-aryl hydrazides by copper-catalyzed coupling of hydrazides with aryl iodides // *Org. Lett.* – 2001. – Vol.3, №23. – P. 3803 – 3805.

29. Mei X., August A. T., Wolf C. Regioselective copper-catalyzed amination of chlorobenzoic acids: synthesis and solid-state structures of N-aryl anthranilic acid derivatives // *J. Org. Chem.*—2006.—Vol. 71, №1. — P. 142 – 149.
30. 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. — Vol. 46, №1. — P. 183 – 189.
31. Csuk R., Barthel A., Raschke C. Convenient access to substituted acridines by a Buchwald–Hartwig amination // *Tetrahedron.* — 2004. — Vol. 60, №27. 5737 – 5750.
32. Kitahara Y., Mizuno T. and Kubo A. Synthetic studies of benzo[*b*]pyrrolo[4,3,2-*de*][1,10]phenanthroline // *Tetrahedron.* — 2004. — Vol. 60, №19. — P. 4283 – 4288.
33. Krishnegowda G., Thimmaiah P., Hegde R., Dass C., Houghton P. J., Thimmaiah K. N. Synthesis and chemical characterization of 2-methoxy-*N*¹⁰-substituted acridones needed to reverse vinblastine resistance in multidrug resistant (MDR) cancer cells // *Bioorg. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 10, №7. — P. 2367 – 2380.
34. Kuninobu Y., Tatsuzaki T., Matsuki T., and Takai K. Indium-catalyzed construction of polycyclic aromatic hydrocarbon skeletons via dehydration // *J. Org. Chem.* — 2011. — Vol. 76, №17. P. 7005 – 7009.
35. Han X.-D., Zhao Y.-L., Meng J., Ren C.-Q., Liu Q. Synthesis of acridines and persubstituted phenols from cyclobutenones and active methylene ketones // *J. Org. Chem.* — 2012. — Vol. 77, №11. — P. 5173 – 5178.
36. Nishio R., Wessely S., Sugiura M., Kobayashi S. Synthesis of acridone derivatives using polymer-supported palladium and scandium catalysts // *J. Comb. Chem.* — 2006. — Vol. 8, №4. — P. 459 – 461.
37. Yu J., Yang H., Jiang Y., Fu H. Copper-catalyzed aerobic oxidative C-H and C-C functionalization of 1-[2-(arylamino)aryl]ethanones leading to acridone derivatives // *Chem. Eur. J.* — 2013. — Vol. 19, №13. — P. 4271 – 4277.

38. Zheng Z., Dian L., Yuan Y., Zhang-Negrerie D., Du Y., Zhao K. $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ -mediated intramolecular oxidative aryl-aldehyde $\text{Csp}^2\text{-Csp}^2$ bond formation: metal-free synthesis of acridone derivatives // *J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 79, №16. – P. 7451 – 7458.
39. Shidlovskii A. F., Golubev A. S., Gusev D. V., Suponitsky K. Yu., Peregudov A. S., Chkanikov N. D. A new synthesis of N-substituted o-trifluoroacetylanilines // *J. Fluorine Chem.* – 2012. – Vol. 143. – P. 272 – 280.
40. Johns S. C., Crouch L. L. E., Grieve S., Maloney H. L., Peczkowski G. R., Jones A. E., Sharp D., Smith R. B. A rapid, chromatography-free route to substituted acridine–isoalloxazine conjugates under microwave irradiation // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – Vol. 55, №22, – P. 3308 – 3311.
41. Taherpoura A. A., Kvaskoff D., Bernhardt P. V., Wentrup C. 9-azidoacridine and 9-acridinyl nitrene // *J. Phys. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 23, №4. – P. 382 – 389.
42. Fuchigami T., Kobashi N., Haratake M., Kawasaki M., Nakayama M. Synthesis and biological evaluation of radioiodinated quinacrinebased derivatives for SPECT imaging of $\text{A}\beta$ plaques // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. Vol. 60, P. 469 – 478.
43. Su Q., Li P., He M., Wu Q., Ye L., Mu Y. Facile Synthesis of acridine derivatives by ZnCl_2 -promoted intramolecular cyclization of o-arylamino phenyl schiff bases // *Org. Lett.* – 2014, Vol.16, №1. – P. 18 – 21.
44. Pang X., Chen C., Su X., Li M., Wen L. Diverse tandem cyclization reactions of o-cyanoanilines and diaryliodonium salts with copper catalyst for the construction of quinazolinimine and acridine scaffolds // *Org. Lett.* – 2014, – Vol. 16, №23. – P. 6228 – 6231.
45. Belmont P., Belhadj T. An efficient and simple aminobenzannulation reaction: pyrrolidine as a trigger for the synthesis of 1-amino-acridines // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, №9. – P. 1793 – 1795.
46. Philippe Belmont, Jean-Christophe Andrez, Charlotte S.M. Allan. New methodology for acridine synthesis using a rhodium-catalyzed benzannulation // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – Vol. 45, №13. – P. 2783 – 2786.

47. Cikotiene I., Buksnaitiene R., Sazinas R. Rapid access to benzo-annelated heterocycles, naphthalenes, and polysubstituted benzenes through a novel benzannulation reaction // *Tetrahedron*. – 2011. – Vol. 67, №4., P. 706 – 717.
48. Lakatos S., Fetter J., Bertha F., Huszthy P., Tóth T., Farkas V., Orosz G., Hollósi M. Preparation of a new chiral acridino-18-crown-6 ether-based stationary phase for enantioseparation of racemic protonated primary aralkyl amines // *Tetrahedron*. – 2008. – Vol.64, №6. – P. 1012 – 1022.
49. Agiamarnioti K., Triantis T., Papadopoulos K., Dimotikali D. Synthesis and chemiluminescent properties of novel biotinylated acridinium esters // *Acta Chim. Slov.* – 2004. – Vol. 51. – P. 67 – 76.
50. Akhavan-Tafti H., DeSilva R., Arghavani Z., A. Eickholt R., Handley R. S., Schoenfelner B. A., Sugioka K., Sugioka Y., Schaap A. P. Characterization of acridancarboxylic acid derivatives as chemiluminescent peroxidase substrates // *J. Org. Chem.* – 1998. – Vol. 63, №4. – P. 930 – 937.
51. Browne K. A., Deheyn D. D., El-Hiti G. A., Smith K., Weeks I. Simultaneous quantification of multiple nucleic acid targets using chemiluminescent probes // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – Vol. 133, №37. – P. 14637 – 14648.
52. Vlassa M., Silberg I. A., Custelceanu R., Culea M.. Reactions of π -deficient aromatic heterocycles with ammonium polyhalides I. Halogenation of acridone and acridine derivatives using benzyltriethylammonium (BTEA) polyhalides // *Synth. Commun.* – 1995. – Vol. 25, №21. – P. 3493 – 3501.
53. Matsumura K. Sulfonation of acridone // *J. Am. Chem. Soc.* – 1935. – Vol. 57, №9. – P. 1533 – 1536.
54. Barros F. W. A., Silva T. G., da Rocha Pitta M. G., Bezerra D. P., Costa-Lotufo L. V., de Moraes M. O., Pessoa C., de Moura M. A., de Abreu F. C., de Lima M. do C. A., Galdino S. L., Pitta I. da R., Goulart M. O. F. Synthesis and cytotoxic activity of new acridine-thiazolidine derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 20, №11. – P. 3533 – 3539.
55. Bedlovičová Z., Imrich J., Kristian P., Danihel I., Böhm S., Sabolová D., Kožurková M., Paulíková H., Klika K. D. Novel carbohydrazide and hydrazone

biomarkers based on 9-substituted acridine and anthracene fluorogens // *Heterocycles*. – 2010. – Vol. 80, №2. – P. 1047 – 1066.

56. Kamal A., Srinivas O., Ramulu P., Ramesh G., Kumar P. 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. – Vol. 14, №15. – P. 4107 – 4111.

57. Spicer J. A., Gamage S. A., Atwell G. J., Finlay G. J., Baguley B. C., Denny W. A. Structure-activity relationships for acridine-substituted analogues of the mixed topoisomerase I/II inhibitor N-[2-(dimethylamino)ethyl]acridine-4-carboxamide // *J. Med. Chem.* – 1997. – Vol. 40, №12. – P. 1919 – 1929.

58. Tanaka T., Tasaki T., Aoyama Y. Acridinyl resorcinol as a self-complementary building block of robust hydrogen-bonded 2D nets with coordinative saturation. Preservation of crystal structures upon guest alteration, guest removal, and host modification // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – Vol. 124, №42. – P. 12453 – 12462.

59. Zeng Z., Zimmerman S. C. Convenient synthesis of 9-alkyl and 9-arylacridines from [2 - (trimethylsilyl) ethoxy] methyl (sem) protected acridone // *Tetrahedron Lett.* – 1988. – Vol. 29, № 40. – P. 5123 – 5124.

60. 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. – Vol. 46, №7. – P. 2917 – 2929.

61. 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 Volume 91, Issue 2, August 2011, Pages 133–141.*

62. Kimura M. Acridine derivatives. I. Molecular structure of the novel acridinyl-substituted uracil, 5-(9-acridinyl)-6-amino-1,3-dimethyluracil // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1987. – Vol. 60, №2. – P. 447 – 451.

63. Moore M. J. B., Schultes C. M., Cuesta J., Cuenca F., Gunaratnam M., Tanious F. A., Wilson W. D., Neidle S.. Trisubstituted acridines as G-quadruplex telomere targeting agents. Effects of extensions of the 3,6- and 9-side chains on

quadruplex binding, telomerase activity, and cell proliferation // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49, №2. – P. 582 – 599.

64. Su T.-L., Lin Y.-W., Chou T.-C., Zhang X., Bacherikov V. A., Chen C.-H., Liu L. F., Tsai T.-J. Potent antitumor 9-anilinoacridines and acridines bearing an alkylating N-mustard residue on the acridine chromophore: synthesis and biological activity // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49, №12. – P. 3710 – 3718.

65. Dollinger S., Löber S., Klingenstein R., Korth C., Gmeiner P. A Chimeric ligand approach leading to potent antiprion active acridine derivatives: design, synthesis, and biological investigations // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49, №22. – P. 6591 – 6595.

66. Aubert Y., Chassignol M., Roig V., Mbemba G., Weiss J., Meudal H., Mouscadet J.-F., Asseline U. Synthesis and anti-HIV-1 integrase activity of modified dinucleotides // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44, №12. – P. 5029 – 5044.

67. Gellerman G., Waintraub S., Albeck A., Gaisin V. One-pot synthesis of novel antiproliferative 9-aminoacridines // *Eur. J. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 2011, №22. – P. 4176 – 4182.

68. Elslager E. F. 9-substituted 3,6-bis(dimethylamino)acridines // *J. Org. Chem.* – 1962. – Vol. 27, №12. – P. 4346 – 4349.

69. Borovlev I. V., Demidov O. P., Amangasieva G. A., Avakyan E. K. Direct and facile synthesis of 9-aminoacridine and acridin-9-yl-ureas // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – Vol. 57, № 32. – P. 3608 – 3611.

70. Ishikawa K., Akiba K.-ya, Inamoto N. General synthesis of phosphonates from heteroniaanthracene cations and their use in Wittig-Horner reaction // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1978. – Vol. 51, №9. – P. 2684 – 2689.

71. Blicek A. D., Masschelein K. G. R., Dhaene F., Rozycka-Sokolowska E., Marciniak B., Drabowicz J., Stevens C. V.. One-pot tandem 1,4–1,2-addition of phosphites to quinolones // *Chem. Commun.* – 2010, Vol. 46, №2. – P. 258 – 260.

72. Haase M., Günther W., Görls H., Anders E. N-Heteroarylphosphonates, Part II. Synthesis and reactions of 2- and 4-phosphonatoquinolines and related compounds // *Synthesis.* – 1999. – №12. – P. 2071 – 2081.

73. Prasad V. V. S. R., Reddy G. D., Kathmann I., Amareswararao M., Peters G. J. Nitric oxide releasing acridone carboxamide derivatives as reverters of doxorubicin resistance in MCF7/Dx cancer cells // *Bioorg. Chem.* – 2016. – Vol. 64, – P. 51 – 58.

74. Watterson S. H., Chen P., Zhao Y., Gu H. H., Dhar T. G. M., Xiao Z., Ballentine S. K., Shen Z., Fleener C. A., Rouleau K. A., Obermeier M., Yang Z., McIntyre K. W., Shuster D. J., Witmer M., Dambach D., Chao S., Mathur A., Chen B.-C., Barrish J. C., Robl J. A., Townsend R., Iwanowicz E. J. Acridone-based inhibitors of inosine 5'-monophosphate dehydrogenase: discovery and SAR leading to the identification of N-(2-(6-(4-ethylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)propan-2-yl)-2-fluoro-9-oxo-9,10-dihydroacridine-3-carboxamide (BMS-566419) // *J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 50, №15. – P. 3730 – 3742.

75. Boumendjel A., Macalou S., Ahmed-Belkacem A., Blanca M., Di Pietro A. Acridone derivatives: design, synthesis, and inhibition of breast cancer resistance protein ABCG2 // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 15, №8. – P. 2892 – 2897.

76. Carlson C. B., Beal P. A. Solid-phase synthesis of acridine-based threading intercalator peptides // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2000. – Vol. 10, №17. – P. 1979 – 1982.

77. Dodic N., Dumaitre B., Daugan A., Pianetti P. Synthesis and activity against multidrug resistance in Chinese hamster ovary cells of new acridone-4-carboxamides // *J. Med. Chem.* – 1995. – Vol. 38, №13. – P. 2418 – 2426.

78. Antonini I., Polucci P., Kelland L. R., Spinelli S., Pescalli N., Martelli S. N4-(ω -Aminoalkyl)-1-[(ω -aminoalkyl)amino]-4-acridinecarboxamides: novel, potent, cytotoxic, and DNA-binding agents // *J. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 43, №25, – P. 4801 – 4805.

79. He Z., Bu X., Eleftheriou A., Zihlif M., Qing Z., Stewart B. W., Wakelin L. P. G. DNA threading bis(9-aminoacridine-4-carboxamides): effects of piperidine sidechains on DNA binding, cytotoxicity and cell cycle arrest // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16, №8. – P. 4390 – 4400.

80. Atwell G. J., Cain B. F., Baguley B. C., Finlay G. J., Denny W. A. Potential antitumor agents. 43. Synthesis and biological activity of dibasic 9-aminoacridine-4-carboxamides, a new class of antitumor agent // *J. Med. Chem.* – 1984. – Vol. 27, №11. – P. 1481 – 1485.
81. Stankiewicz-Drogon A., Dorner B., Erker T., Boguszevska-Chachulska M. A. Synthesis of new acridone derivatives, inhibitors of NS3 helicase, which efficiently and specifically inhibit subgenomic HCV replication // *J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 53, №8. – P. 3117 – 3126.
82. Stankiewicz-Drogon A., Palchykovska L. G., Kostina V. G., Alexeeva I. V., Shved A. D., Boguszevska-Chachulska A. M. New acridone-4-carboxylic acid derivatives as potential inhibitors of Hepatitis C virus infection // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16, № 19. – P. 8846 – 8852.
83. Issell B. F. Amsacrine (AMSA) // *Cancer Treat. Rev.* – 1980. – Vol. 7, №2. – P. 73 – 83.
84. McCredie K. B. Amsacrine: a new drug for hematological malignancies // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* – 1985. – Vol. 21, №1. P. 1 – 3.
85. Cassileth P. A., Gale R. P. Amsacrine: A review // *Leuk. Res.* – 1986. – Vol. 10, №11. – P. 1257 – 1265.
86. Rewcastle G. W., Baguley B. C., Atwell G. J., Denny W. A. Potential antitumor agents. 52. Carbamate analogues of amsacrine with in vivo activity against multidrug-resistant P388 leukemia // *J. Med. Chem.* – 1987. – Vol. 30, №9. – P. 1576 – 1581.
87. Bacherikov V. A. 9-Anilinoacridines as anticancer drugs // *Bulletin of Dnipropetrovsk University. Series Chemistry.* – 2014. – Vol. 22, №2. – P. 1 – 20.
88. Kumar P., Kumar R., Prasad D. N. Synthesis and anticancer study of 9-aminoacridine derivatives // *Arab. J. Chem.* – 2013. – Vol. 6, №1. – P. 79 – 85.
89. Bacherikov V. A., Chang J.-Y., Lin Y.-W., Chen C.-H., Pan W.-Y., Dong H., Lee R.-Z., Chou T.-C., Su T.-L. Synthesis and antitumor activity of 5-(9-acridinylamino)anisidine derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 13, №23. – P. 6513 – 6520.

90. Stanslas J., Hagan D. J., Ellis M. J., Turner C., Carmichael J., Ward W., Hammonds T. R., Stevens M. F. G. Antitumor polycyclic acridines. 7.¹ Synthesis and biological properties of DNA affinic tetra- and pentacyclic acridines // *J. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 43, №8. – P. 1563 – 1572.
91. Heald R. A., Modi C., Cookson J. C., Hutchinson I., Laughton C. A., Gowan S.M., Kelland L. R., Stevens M. F. G. Antitumor polycyclic acridines. 8.¹ Synthesis and telomerase-inhibitory activity of methylated pentacyclic acridinium salts // *J. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 45, №3. – P. 590 – 597.
92. Missailidis S., Stanslas J., Modi C., Ellis M. J., Robins R. A., Laughton C. A., Stevens M. F. G. Antitumor polycyclic acridines. Part 12.¹ Physical and biological properties of 8,13-diethyl-6-methylquino[4,3,2-*kl*]acridinium iodide: a lead compound in anticancer drug design // *Oncol. Res.* – 2002. – Vol. 13, №3. – P. 175 – 189.
93. Cookson J. C., Heald R. A., Stevens M. F. G. Antitumor polycyclic acridines. 17.¹ Synthesis and pharmaceutical profiles of pentacyclic acridinium salts designed to destabilize telomeric integrity // *J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 48, №23. – P. 7198 – 7207.
94. Antonini I., Cola D., Polucci P., Bontemps-Gracz M., Borowski E., Martelli S. Synthesis of (dialkylamino)alkyl-disubstituted pyrimido[5,6,1-*de*]acridines, a novel group of anticancer agents active on a multidrug resistant cell line // *J. Med. Chem.* – 1995. – Vol. 38, №17. – P. 3282 – 3286.
95. Chackal S., Facompré M., Houssin R., Goossens J.-F., Pommery N., Hénichart J.-P., Bailly C. Highly cytotoxic benzo[*c*]pyrido[2,3,4-*kl*]acridines // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2003. – Vol. 13, №5. – P. 943 – 946.
96. Hariprakash H. K., Kosakowska-Cholody T., Meyer C., Cholody W. M., Stinson S. F., Tarasova N. I., Michejda C. J. Optimization of naphthalimide-imidazoacridone with potent antitumor activity leading to clinical candidate (HKH40A, RTA 502) // *J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 50, №23. – P. 5557 – 5560.
97. P. Kumar, R. Kumar, D. N. Prasad. Synthesis and biological evaluation of new 9-aminoacridine-4-carboxamide derivatives as anticancer agents // *Arab. J. Chem.* – 2013. – Vol 6, №1. 59 – 65.

98. Kawasaki M., Fuchigami T., Kobashi N., Nakagaki T., Sano K., Atarashi R., Yoshida S., Haratake M., Nishida N., Nakayama M. Development of radioiodinated acridine derivatives for *in vivo* imaging of prion deposits in the brain // *Bioorg. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 25, №3. – P. 1085 – 1093.

99. Desbois N., Gardette M., Papon J., Labarre P., Maisonial A., Auzeloux P., Lartigue C., Bouchon B., Debiton E., Blache Y., Chavignon O., Teulade J.-C., Maublant J., Madelmont J.-C., Moins N., Chezal J.-M. Design, synthesis and preliminary biological evaluation of acridine compounds as potential agents for a combined targeted chemo-radionuclide therapy approach to melanoma // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16, №16. – P. 7671 – 7690.

100. Ghirmai S., Mume E., Henssen C., Ghaneolhousseini H., Lundqvist H., Tolmachev V., Sjöberg S., Orlova A. Synthesis and radioiodination of some 9-aminoacridine derivatives // *Eur. J. Org. Chem.* – 2004. Vol. 2004, №17. – P. 3719 – 3725.

101. Ghirmai S., Mume E., Lundqvist H., Tolmachev V., Sjöberg S. Synthesis and radioiodination of some 9-aminoacridine derivatives for potential use in radionuclide therapy // *J. Label. Compd. Radiopharm.* – 2005. – Vol. 48, №12. – P. 855 – 871.

102. Gao C., Li B., Zhang B., Sun Q., Li L., Li X., Chen C., Tan C., Liu H., Jiang Y. Synthesis and biological evaluation of benzimidazole acridine derivatives as potential DNA-binding and apoptosis-inducing agents // *Bioorg. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 23, №8. – P. 1800 – 1807.

103. Fadeyi O. O., Adamson S. T., Myles E. L., Okoro C. O. Novel fluorinated acridone derivatives. Part 1: Synthesis and evaluation as potential anticancer agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, №14. – P. 4172 – 4176.

104. 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(9*H*)-yl)-*N*-phenyl acetamides // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 80. – P. 83 – 91.

105. Gao C., Jiang Y., Tan C., Zu X., Liu H., Cao D. Synthesis and potent antileukemic activities of 10-benzyl-9(10H)-acridinones // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16, №18. – P. 8670 – 8675.

106. Tabarrini O., Cecchetti V., Fravolini A., Nocentini Gi., Barzi A., Sabatini S., Miao H., Sissi C. Design and synthesis of modified quinolones as antitumoral acridones // *J. Med. Chem.* – 1999. – Vol. 42, №12. – P. 2136 – 2144.

107. Hegde R., Thimmaiah P., Yerigeri M. C., Krishnegowda G., Thimmaiah K. N., Houghton P. J. Anti-calmodulin acridone derivatives modulate vinblastine resistance in multidrug resistant (MDR) cancer cells // *Eur. J. Med. Chem.* – 2004. – Volume 39, №2. – P. 161 – 177.

108. Mayur Y. C., Zaheeruddin, Peters G. J., Lemos C., Kathmann I., Prasad V. V. S. R. Synthesis of 2-fluoro N^{10} -substituted acridones and their cytotoxicity studies in sensitive and resistant cancer cell lines and their DNA intercalation studies // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* – 2009. – Vol. 342, № 11, – P. 640 – 650.

109. Rajendra Prasad V.V.S., Peters G. J., Lemos C., Kathmann I., Mayur Y. C. Cytotoxicity studies of some novel fluoro acridone derivatives against sensitive and resistant cancer cell lines and their mechanistic studies // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2011. – Vol. 43, №4. P. 217 – 224.

110. 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. – Vol. 45, №2, P. 555 – 563.

111. Goodell J. R., Ougolkov A. V., Hiasa H., Kaur H., Remmel R., Daniel D. Billadeau D. D., Ferguson D. M. Acridine-based agents with topoisomerase II activity inhibit pancreatic cancer cell proliferation and induce apoptosis // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51, №2. – P. 179 – 182.

112. Li B., Gao C.-M., Sun Q.-S., Li L.-L., Tan C.-Y., Liu H.-X., Jiang Y.-Y. Novel synthetic acridine-based derivatives as topoisomerase I inhibitors // *Chin. Chem. Lett.* – 2014. – Vol. 25, №7. – P. 1021 – 1024.

113. Scarborough A., Su T.-L., Leteutre F. F., Pommier Y., Chou T.-C. DNA interaction and topoisomerase II inhibition by the antitumor agent 3'-(9-

acridinylamino)-5'-hydroxymethylaniline and derivatives // *Bioorg. Chem.* – 1996. – Vol. 24, №3. – P. 229 – 241.

114. 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. – Vol. 42, №23. – P. 4741 – 4748.

115. Su T.-L. Development of DNA topoisomerase II-mediated anticancer agents, 3-(9-acridinylamino)-5-hydroxymethylanilines (AHMAs) and related compounds // *Curr. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 9, №18. – P. 1677 – 1688.

116. Chang J.-Y., Lin C.-F., Pan W.-Y., Bacherikov V., Chou T.-C., Chen C.-H., Dong H., Cheng S.-Y., Tasi T.-J., Lin Y.-W., Chen K.-T., Chen L.-T., Su T.-L. New Analogues of AHMA as potential antitumor agents: synthesis and biological activity // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 11, №23. – P. 4959 – 4969.

117. Redko B., Albeck A., Gellerman G. Facile synthesis and antitumor activity of novel N(9) methylated AHMA analogs // *New. J. Chem.* – 2012. – Vol. 36, №11. – P. 2188 – 2191.

118. Lee H. H., Palmer B. D., Baguley B. C., Chin M., McFadyen W. D., Wickham G., Thorsbourne-Palmer D., Wakelin L. P. G., Denny W. A. DNA-directed alkylating agents. 5. Acridinecarboxamide derivatives of (1,2-diaminoethane)dichloroplatinum(II) // *J. Med. Chem.* – 1992. – Vol. 35, №16. – P. 2983 – 2987.

119. Dutta S., Snyder M. J., Rosile D., Binz K. L., Roll E. H., Suryadi J., Bierbach U., Guthold M. PT-ACRAMTU, a platinum-acridine anticancer agent, lengthens and aggregates, but does not stiffen or soften DNA // *Cell Biochem. Biophys.* – 2013. – Vol. 67, №3. – P. 1103 – 1113.

120. Guddneppanavar R., Saluta G., Kucera G. L., Bierbach U. Synthesis, biological activity, and DNA-damage profile of platinum-threading intercalator conjugates designed to target adenine // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49, №11. – P. 3204 – 3214.

121. Martins E. T., Baruah H., Kramarczyk J., Saluta G., Day C. S., Kucera G. L., Bierbach U. Design, synthesis, and biological activity of a novel non-cisplatin-type platinum-acridine pharmacophore // *J. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 44, №25. – P. 4492 – 4496.
122. Ungvarsky J., Plsikova J., Janovec L., Koval J., Mikes J., Mikesová L., Harvanova D., Fedorocko P., Kristian P., Kasparikova J., Brabec V., Vojtickova M., Sabolova D., Stramova Z., Rosocha J., Imrich J., Kozurkova M. Novel trisubstituted acridines as human telomeric quadruplex binding ligands // *Bioorg. Chem.* – 2014. – Vol. 57. – P. 13 – 29.
123. Malachowska-Ugarte M., Cholewinski G., Dzierzbicka K., Trzonkowski P. Synthesis and biological activity of novel mycophenolic acid conjugates containing nitro-acridine/acridone derivatives // *Eu. J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 54. – P. 197 – 201.
124. 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. – Vol. 21, №14. – P. 4170 – 4177.
125. Cuny G. D., Robin M., Ulyanova N. P., Patnaik D., Pique V., Casano G., Liu J.-F., Lin X., Xian J., Glicksman M. A., Stein R. L., Higgins J. M. G. Structure-activity relationship study of acridine analogs as haspin and DYRK2 kinase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, №12. – P. 3491 – 3494.
126. Su T.-L., Chou T.-C., Kim J. Y., Huang J.-T., Ciszewska G., Ren W.-Y., Otter G. M., Sirotnak F. M., Watanabe K. A. 9-Substituted acridine derivatives with long half-life and potent antitumor activity: synthesis and structure-activity relationships // *J. Med. Chem.* – 1995. – Vol. 38, №17. – P. 3226 – 3235.
127. Imoto S., Hirohama T., Nagatsugi F. DNA-templated click chemistry for creation of novel DNA binding molecules // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18, №20. – P. 5660 – 5663.
128. Gamage S. A., Spicer J. A., Atwell G. J., Finlay G. J., Baguley B. C., Denny W. A. Structure-activity relationships for substituted bis(acridine-4-

carboxamides): a new class of anticancer agents // *J. Med. Chem.* – 1999. – Vol. 42, №13. – P. 2383 – 2393.

129. Atwell G. J., Cain B. F., Seelye R. N. Potential antitumor agents. 12. 9-Anilinoacridines // *J. Med. Chem.* – 1972. – Vol. 15, №6. – P. 611 – 615.

130. Harrison R. J., Cuesta J., Chessari G., Read M. A., Basra S. K., Reszka A. P., Morrell J., Gowan S. M., Incles C. M., Tanious F. A., Wilson W. D., Kelland L. R., Neidle S. Trisubstituted acridine derivatives as potent and selective telomerase inhibitors // *J. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 46, №21. – P. 4463 – 4476.

131. 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. – Vol. 19, №11. – P. 3312 – 3319.

132. Mosher M. D., Holmes K. L., Frost K. S. Structure-activity relationships for the 9-(pyridin-2'-yl)-aminoacridines // *Molecules.* – 2004. – Vol. 9, №3. – P. 102 – 108.

133. Chandra T., Garg N., Lata S., Saxena K. K., Kumar A. Synthesis of substituted acridinyl pyrazoline derivatives and their evaluation for anti-inflammatory activity // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45, №5. – P. 1772 – 1776.

134. Chen Y.-L., Lu C.-M., Chen I.-L., Tsao L.-T., Wang J.-P. Synthesis and antiinflammatory evaluation of 9-anilinoacridine and 9-phenoxyacridine derivatives // *J. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 45, №21. – P. 4689 – 4694

135. Sondhi S. M., Singh N., Kumar A., Lozach O., Meijer L. Synthesis, anti-inflammatory, analgesic and kinase (CDK-1, CDK-5 and GSK-3) inhibition activity evaluation of benzimidazole/benzoxazole derivatives and some Schiff's bases // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14, №11. – P. 3758 – 3765.

136. 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. – Vol. 54, №23. – P. 8214 – 8223.

137. Inhoff O., Richards J. M., Brîet J. W., Lowe G., Krauth-Siegel R. L. Coupling of a competitive and an irreversible ligand generates mixed type inhibitors of *Trypanosoma cruzi* trypanothione reductase // J. Med. Chem. – 2002. – Vol. 45, №20. – P. 4524 – 4530.

138. Firth W. J 3rd, Messa A, Reid R., Wang R. C., Watkins C. L., Yielding L. W. Identification of an acridine photoaffinity probe for trypanocidal action // J Med Chem. – 1984. Vol. 27, №7. – P. 865 – 870.

139. Jone R. G., Shaw G. L., Waldo J. H. Quinacrine hydrochloride // Ind. Eng. Chem. – 1945. – Vol. 37, №11. – P. 1044 – 1046.

140. Fu S., Xiao S-H. Pyronaridine: a new antimalarial drug // Parasitol. Today. – 1991. – Vol. 7, №11. – P. 310 – 313.

141. 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. – Vol. 37, №10. – P. 1486 – 1494.

142. Fattorusso C., Campiani G., Kukreja G., Persico M., Butini S., Romano M. P., Altarelli M., Ros S., Brindisi M., Savini L., Novellino E., Nacci V., Fattorusso E., Parapini S., Basilico N., Taramelli D., Yardley V., Croft S., Borriello M., Gemma S. Design, synthesis, and structure–activity relationship studies of 4-quinolinyl- and 9-acrydinyldiazones as potent antimalarial agents // J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 51, №5. – P. 1333 – 1343.

143. Winter R. W., Kelly J. X., Smilkstein M. J., Dodean R., Bagby G. C., Rathbun R. K., Levin J. I., Hinrichs D., Riscoe M. K. Evaluation and lead optimization of anti-malarial acridones // Exp. Parasitol. – 2006. – Vol. 114, №1. – P. 47 – 56.

144. Joubert J. P., Smit F. J., du Plessis L., Smith P. J., N'Da D. D. Synthesis and in vitro biological evaluation of aminoacridines and artemisinin–acridine hybrids // Eur. J. Pharm. Sci. – 2014. – Vol. 56. – P. 16 – 27.

145. Jones M., Mercer A. E., Stocks P. A., La Pensée L. J. I., Cosstick R., Park B. K., Kennedy M. E., Piantanida I., Ward S. A., Davies J., Bray P. G., Rawe S. L., Baird J., Charidza T., Janneh O., O'Neill P. M. Antitumour and antimalarial activity of

artemisinin–acridine hybrids // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – Vol. 19, №7. – P. 2033 – 2037.

146. Guetzoyan L., Ramiandrasoa F., Dorizon H., Desprez C., Bridoux A., Rogier C., Pradines B., Perrée-Fauvet M. In vitro efficiency of new acridyl derivatives against *Plasmodium falciparum* // Bioorg. Med. Chem. – 2007. – Vol. 15, №9. – P. 3278 – 3289.

147. Kumar A., Srivastava K., Raja Kumar S., Puri S. K., Chauhan P. M. S. Synthesis of 9-anilinoacridine triazines as new class of hybrid antimalarial agents // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – Vol. 19, №24. – P. 6996 – 6999.

148. Anderson M. O., Sherrill J., Madrid P. B., Liou A. P., Weisman J. L., DeRisi J. L., Guy R. K. Parallel synthesis of 9-aminoacridines and their evaluation against chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – Vol.14, №2. – P. 334 – 343.

149. 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. – Vol. 17, №23. – P. 8032 – 8039.

150. Raether W., Enders B., Hofmann J., Sehwanneeke U., Seidenath H., Hiinel H., Uphoff M. Antimalarial activity of new floxacrine-related acridinedione derivatives: studies on blood schizontocidal action of potential candidates against *P. berghei* in mice and *P. falciparum* in vivo and in vitro // Parasitol. Res. – 1989. – Vol. 75, №8. – P. 619 – 626.

151. 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-diaminoacridine active against a multidrug-resistant strain of the malaria parasite *Plasmodium falciparum* // J. Med. Chem. – 1994. – Vol. 37, №10. – P. 1486 – 1494.

152. Aly E. I., A. H. Abadi. Synthesis and antitubercular activity of 6-chloro (unsubstituted)-2-methoxy-9-substituted acridine derivatives // Arch. Pharm. Res. – 2004. – Vol. 27, № 7. – P. 713 – 719.

153. Medapi B., Meda N., Kulkarni P., Yogeewari P., Sriram D. Development of acridine derivatives as selective *Mycobacterium tuberculosis* DNA gyrase inhibitors // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2016. – Vol. 24, №4. – P. 877 – 885.

154. Tlegenov R. T. Synthesis and antituberculous activity of 9-aminoacridine azomethines // *Pharm. Chem. J.* – 2008. – Vol. 42, №10. – P. 577 – 578.

155. Gellerman G., Gaisin V., Brider T. One-pot derivatization of medicinally important 9-aminoacridines by reductive amination and S_NAr reaction // *Tetrahedron Letters*. – 2010. – Vol. 51, №5. – P. 836 – 839.

156. Tripathi R. P., Verma S. S., Pandey J., Agarwal K. C., Chaturvedi V., Manju Y. K., Srivastva A. K., Gaikwad A., Sinha S. Search of antitubercular activities in tetrahydroacridines: synthesis and biological evaluation // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – Vol. 16, №19. – P. 5144 – 5147.

157. Akanitapichat P., Lowden C. T., Bastow K. F. 1,3-Dihydroxyacridone derivatives as inhibitors of herpes virus replication // *Antiviral Res.* – 2000. – Vol. 45, №2. – P. 123 – 134.

158. Lowden C. T., Bastow K. F. Anti-herpes simplex virus activity of substituted 1-hydroxyacridones // *J. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 46, №23. – P. 5015 – 5020.

159. Fujiwara M., Okamoto M., Okamoto M., Watanabe M., Machida H., Shigeta S., Konno K., Yokota T., Baba M. Acridone derivatives are selective inhibitors of HIV-1 replication in chronically infected cells // *Antiviral Res.* – 1999. – Vol. 43, №3. – P. 189 – 199.

160. 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. – Vol. 14, №16. – P. 5467 – 5480.

161. Goodell J. R., Ougolkov A. V., Hiasa H., Kaur H., Rimmel R., Billadeau D. D., Ferguson D. M. Acridine-based agents with topoisomerase II activity inhibit pancreatic cancer cell proliferation and induce apoptosis // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51, №2. – P. 179 – 182.

162. Tabarrini O., Manfroni G., Fravolini A., Cecchetti V., Sabatini S., De Clercq E., Rozenski J., Canard B., Dutartre H., Paeshuyse J., Neyts J. Synthesis and anti-BVDV activity of acridones as new potential antiviral agents // *J. Med. Chem.* – 2006 – Vol. 49, №8. – P. 2621 – 2627.

163. Manfroni G., Paeshuyse J., Massari S., Zanoli S., Gatto B., Maga G., Tabarrini O., Cecchetti V., Fravolini A., Neyts J.. Inhibition of subgenomic hepatitis C virus RNA replication by acridone derivatives: identification of an NS3 helicase inhibitor // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 52, №10. – P. 3354 – 3365.

164. Szulc Z., Mlochowski J., Palus J. Synthesis of carbocyclic derivatives of 9-(10*H*)-acridinone, 9*H*-carbazole and 10*H*-phenothiazine 5,5-dioxide as potential immunomodulating agents // *J. Prakt. Chem.* – 1988. – Vol. 330, №6. – P. 1023 – 1029.

165. Szulc Z. Synthesis of halogen derivatives of 9-oxo-10-acridineacetic acid as potential interferon inducers // *J. Prakt. Chem.* – 1987. – Vol. 329, №4. – P. 741 – 744.

166. Lyakhov S. A., Litvinova L. A., Suveyzdis Ya. I., Andronati S. A., Rybalko S. L., Dyadyun S. T. Interferon induction properties of mono- and bisacridines // *Pharm. Chem. J.* – 2000. – Vol. 34, №9. – P. 474 – 475.

167. Girdhar A, Jain S, Jain N, Girdhar S. Syntheses and biological studies of novel 9(10*H*)-acridone derivatives // *Acta Pol. Pharm.* – 2010. – Vol. 67, №2. – P. 211 – 214.

168. 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. – Vol. 24, №14. – P. 3014 – 3017.

169. Rahimizadeh M., Pordel M., Bakavoli M., Bakhtiarpoor Z., Orafaie A. Synthesis of imidazo[4,5-*a*]acridones and imidazo[4,5-*a*]acridines as potential antibacterial agents // *Monatsh Chem.* – 2009. – Vol. 140. – P. 633 – 638.

170. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна. 2012. 1216 с.

171. 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 // *Spectrochim. Acta Part A: Mol. Biomolecular. Spectrosc.* – 1997. – Vol. 53, №5. – P. 781 – 787.
172. Petrikaitė V., Tarasevičius E., Pavilionis A. New ethacridine derivatives as the potential antifungal and antibacterial preparations // *Medicina (Kaunas)*. – 2007. – Vol. 43, №8. – P. 657 – 663.
173. Raju G., Vishwanath S., Prasad A., Patel B., Prabusankar G. Imidazolium tagged acridines: synthesis, characterization and applications in DNA binding and anti-microbial activities // *J. Mol. Struct.* – 2016. – Vol. 1107. – P. 291 – 299.
174. Correia I., Ronzani N., Platzer N., Doan B.-T., Beloeil J.-C. Study of a potential inhibitor of acetylcholinesterase using UV spectrophotometry, NMR spectroscopy and molecular modeling // *J. Phys. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 19, №2. – P. 148 – 156.
175. de los Ríos C., L Marco J., C Carreiras M. D., M Chinchón P., G García A., Villarroya M. Novel tacrine derivatives that block neuronal calcium channels // *Bioorg. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 10, №6. – P. 2077 – 2088.
176. Kozurkova M., Hamulakova S., Gazova Z., Paulikova H., Kristian P. Neuroactive multifunctional tacrine congeners with cholinesterase, anti-amyloid aggregation and neuroprotective properties // *Pharmaceuticals*. – 2011. – Vol. 4, – P. 382 – 418.
177. Fernández-Bachiller M. I., Pérez C., Campillo N. E., Páez J. A., González-Muñoz G. C., Usán P., García-Palomero E., López M. G., Villarroya M., García A. G., Martínez A., Rodríguez-Franco M. I. Tacrine–melatonin hybrids as multifunctional agents for Alzheimer's disease, with cholinergic, antioxidant, and neuroprotective properties // *Chem. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 4, №5. – P. 828 – 841.
178. Wang Y., Guan X.-L., Wu P.-F., Wang C.-M., Cao H., Li L., Guo X.-J., Wang F., Xie N., Jiang F.-C., Chen J.-G. Multifunctional mercapto-tacrine derivatives for treatment of age-related neurodegenerative diseases // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 55, №7. – P. 3588 – 3592.

179. Hamul'aková S., Kristian P., Jun D., Kuča K., Imrich J., Danihel I., Böhm S., Klika K. D.. Synthesis, structure, and cholinergic effect of novel neuroprotective compounds bearing the tacrine pharmacophore // *Heterocycles*. – 2008. – Vol. 76, №2. – P. 1219 – 1235.

180. Luo W., Li Y.-P., He Y., Huang S.-L., Li D., Gu L.-Q., Huang Z.-S. Synthesis and evaluation of heterobivalent tacrine derivatives as potential multi-functional anti-Alzheimer agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46, №6. – P. 2609 – 2616.

181. Parveen M., Aslam A., Nami S. A. A., Malla A. M., Alam M., Lee D.-U., Rehman S., Silva P. S. P., Silva M. R. Potent acetylcholinesterase inhibitors: synthesis, biological assay and docking study of nitro acridone derivatives // *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* – 2016. – Vol. 161. – P. 304 – 311.

182. Rodríguez-Franco M. I., Fernández-Bachiller M. I., Pérez C., Hernández-Ledesma B., Bartolomé B. Novel tacrine-melatonin hybrids as dual-acting drugs for alzheimer disease, with improved acetylcholinesterase inhibitory and antioxidant properties // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49, №2. – P. 459 – 462.

183. Gallo S., Atifi S., Mahamoud A., Santelli-Rouvier C., Wolfárt K., Molnar J., Barbe J. Synthesis of aza mono, bi and tricyclic compounds. Evaluation of their anti MDR activity // *Eur. J. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 38, №1. – P. 19 – 26.

184. Bharathi A., Roopan S. M., Rahuman A. A., Rajakumar G. Solvatochromic behaviour and larvicidal activity of acridine-3-carboxylates // *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* – 2014. – Vol. 140. – P. 359 – 364.

185. Girault S., Grellier P., Berecibar A., Maes L., Mouray E., Lemiere P., Debreu M.-A., Davioud-Charvet E., Sergheraert C. Antimalarial, antitrypanosomal, and antileishmanial activities and cytotoxicity of bis(9-amino-6-chloro-2-methoxyacridines): influence of the linker // *J. Med. Chem.* – 2000, – Vol. 43, №14. 2646 – 2654.

186. Carole D. G., Michel D. M., Julien C., Florence D., Anna N., Séverine J., Gérard D., Pierre T.-D., Jean-Pierre G. Synthesis and antileishmanial activities of 4,5-

di-substituted acridines as compared to their 4-mono-substituted homologues // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 13, №19. – P. 5560 – 5568.

187. 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. – Vol. 17, №11. – P. 3973 – 3979.

188. Putic A., Stecher L., Prinz H., Müller K. Structure-activity relationship studies of acridones as potential antipsoriatic agents. 2. Synthesis and antiproliferative activity of 10-substituted hydroxy-10*H*-acridin-9-ones against human keratinocyte growth // *Eu. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol.45, №11. – P. 5345 – 5352.

189. Putic A, Stecher L, Prinz H, Müller K. Structure-activity relationship studies of acridones as potential antipsoriatic agents. 1. Synthesis and antiproliferative activity of simple N-unsubstituted 10*H*-acridin-9-ones against human keratinocyte growth // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. – Vol. 45, №8. – P. 3299 – 3310.

190. Mohammadi-Khanaposhtani M., Shabani M., Faizi M., Aghaei I., Jahani R., Sharafi Z., Zafarghandi N. S., Mahdavi M., Akbarzadeh T., Emami S., Shafiee A., Foroumadi A. Design, synthesis, pharmacological evaluation, and docking study of new acridone-based 1,2,4-oxadiazoles as potential anticonvulsant agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 112. – P. 91 – 98.

191. Swist A., Cabaj J., Sołoducho J., Datab P., Łapkowski M. Novel acridone-based branched blocks as highly fluorescent materials // *Synth. Met.* – 2013. – Vol. 180. – P. 1 – 8.

192. 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. – Vol. 16, №14. – P. 7013 – 7020.

193. Garin D., Oukhatar F., Mahon A. B., Try A. C., Dubois-Dauphin M., Laferla F. M., Demeunynck M., Sallanon M. M., Chierici S.. Proflavine derivatives as fluorescent imaging agents of amyloid deposits // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21, №8. – P. 2203 – 2206.

194. Do-Thanh C.-L., Rowland M. M., Best M. D. Fluorescent bis-cyclen tweezer receptors for inositol (1,4,5)-trisphosphate // *Tetrahedron*. – 2011. – Vol. 67, №21. – P. 3803 – 3808.
195. Zhang Y.-X., Zhang L., Cui L.-S., Gao C.-H., Chen H., Li Q., Jiang Z.-Q., Liao L.-S. Control of conjugation degree via position engineering to highly efficient phosphorescent host materials // *Org. Lett.* – 2014. Vol. 16, №14. – P. 3748 – 3751.
196. Bahr N., Tierney E., Reymond J.-L. Highly photoresistant chemosensors using acridone as fluorescent label // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – Vol. 38, №9. – P. 1489 – 1492.
197. Yang Y.-K., Tae J. Acridinium salt based fluorescent and colorimetric chemosensor for the detection of cyanide in water // *Org. Lett.* – 2006. – Vol. 8, №25. – P. 5721 – 5723.
198. Andrew T. L., Swager T. M. A fluorescence turn-on mechanism to detect high explosives RDX and PETN // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – Vol. 129, №23. – P. 7254 – 7255.
199. Tangallapally R. P., Yendapally R., Lee R. E., Lenaerts A. J. M., Lee R. E. Synthesis and evaluation of cyclic secondary amine substituted phenyl and benzyl nitrofuranyl amides as novel antituberculosis agents // *J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 48, №26. – P. 8261 – 8269.
200. Hurdle J. G., Lee R. B., Budha N. R., Carson E. I., Qi J., Scherman M. S., Cho S. H., McNeil M. R., Lenaerts A. J., Franzblau S. G., Meibohm B., Lee R. E. A microbiological assessment of novel nitrofuranyl amides as anti-tuberculosis agents // *J. of Antimicrob. Chemother.* – 2008. – Vol. 62, №5. – P. 1037 – 1045.
201. Al-Sha'er M. A., Mansi I., Hakooz N. 1-[2-Substituted ethyl]-2-methyl-5-nitroimidazole derivatives, synthesis and antibacterial activities // *Der Pharma Chemica*. – 2013. – Vol. 5, №3. – P.156 – 162.
202. Zghab I., Trimeche B., Mansour M. B., Hassine M., Touboul D., Jannet H. B. Regiospecific synthesis, antibacterial and anticoagulant activities of novel isoxazoline chromene derivatives // *Arab. J. Chem.* – 2017. – Vol. 10, №2. – P. 2651 – 2658.

203. Cecchi L., Sarlo F. D., Machetti F. 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) as an efficient reagent for the synthesis of isoxazole derivatives from primary nitro compounds and dipolarophiles: the role of the base // *Eur. J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 2006, №21. – P. 4852 – 4860.

204. Minakata S., Okumura S., Nagamachi T., Takeda Y. Generation of nitrile oxides from oximes using *t*-BuOI and their cycloaddition // *Org. Lett.* – 2011. – Vol. 13, №11. – P. 2966 – 2969.

205. Pace A., Pierro P. The new era of 1,2,4-oxadiazoles // *Org. Biomol. Chem.* – 2009. – Vol. 7. – P. 4337 – 4348.

206. de Oliveira C. S., Lira B. F., Barbosa-Filho J. M., Lorenzo J. G. F., de Athayde-Filho P. F. Synthetic approaches and pharmacological activity of 1,3,4-oxadiazoles: a review of the literature from 2000–2012 // *Molecules.* – 2012. – Vol. 17, №9. – P. 10192 – 10231.

207. Sarkis G. Y., Al-Badri H. T. Synthesis and spectroscopic studies of some new substituted 6H-indolo[2,3-b]quinoxalines // *J. Heterocycl. Chem.* – 1980. – Vol. 17, №4. – P. 813 – 815.

208. Богатырев К. В. Новые производные 9-оксоакридинкарбоновых кислот и 9-аминоакридинов, содержащие пятичленный гетероциклический фрагмент: Диссертация кандидата химических наук. Курск. 2016. 184 с.

209. Boechat N., Ferreira V. F., Ferreira S. B., de Lourdes G. F. M., de C. da Silva F., Bastos M. M., dos S. Costa M., Lourenço M. C. S., Pinto A. C., Krettli A. U., Aguiar A. C., Teixeira B. M., da Silva N. V., Martins P. R. C., Bezerra F. A. F. M., Camilo A. L. S., da Silva G. P., Costa C. C. P. Novel 1,2,3-Triazole derivatives for use against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) strain // *J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 54, №17. – P. 5988 – 5999.

210. Meldal M., Tornøe C. W. Cu-Catalyzed azide–alkyne cycloaddition. *Chem. Rev.* – 2008. – Vol. 108, №8. – P. 2952 – 3015.

211. Singh M. S. Chowdhury S. Koley S. Advances of azide-alkyne cycloaddition-click chemistry over the recent decade // *Tetrahedron.* – 2016. – Vol. 72, №35. – P. 5257 – 5283.

212. Dheer D., Singh V., Shankar R. Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments // *Bioorg. Chem.* – 2017. – Vol. 71, – P. 30-54.

213. Сысоев П. И. Синтез гетероциклических соединений на основе производных акридонуксусной кислоты: Диссертация кандидата химических наук. Курск. 2016. 184 с.

214. Государственная фармакопея Российской Федерации. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2007. Ч. 1.

215. Ning R. Y., Madan P. B., Blount J. F., Fryer R. Ian. Structure and reactions of an unusual thionyl chloride oxidation product. 9-Chloroacridinium 2-chloro-1-(chlorosulfinyl)-2-oxoethylide // *J. Org. Chem.* – 1976. – Vol. 41, №21. – P. 3406 – 3409.

216. David-Cordonnier M.H., Hildebrand M.P., Baldeyrou B., Lansiaux A., Keuser C., Benzschaewel 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. – Vol. 42, №6. – P. 752 – 771.

217. You J., Sun X., Lao W., Ou Q., Jiang D. Derivatization of alcohols using acridone-9-N-acetyl-benzene-disulfonate as a condensation agent and its application for the determination of volatile alcohols in human plasma by liquid chromatography with fluorescence detection // *Anal. Chim. Acta.* – 1999. – Vol. 391, №1. – P. 43 – 55.

218. Brown H. C., Cheng M. T., Parcell L. J., Pilipovich D. Synthesis of 2,5-Bis(perfluoroalkyl)-1,3,4-oxadiazoles // *J. Org. Chem.* – 1961. – Vol. 26, №11. – P.

219. Vasiliev N. V., Lyashenko Yu. E., Patalakha A. E., Sokolski G. A. Perfluoro-1,3,4-oxadiazoles // *J. Fluorine Chem.* – 1993. – Vol. 65, №3. – P. 227 – 231.

220. Shibinskaya M. O., Lyakhov S. A., Mazepa A. V., Andronati S. A., Turov A. V., Zholobak N. M., Spivak N. Ya. Synthesis, cytotoxicity, antiviral activity and interferon inducing ability of 6-(2-aminoethyl)-6H-indolo[2,3-b]quinoxalines // *Eur. J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 45, № 3. – P. 1237 – 1243.

221. Пелевин Н. А. Исследование циклизации дифениламин-2-карбоновых кислот: Диссертация кандидата химических наук. Курск. 2011. 124 с.

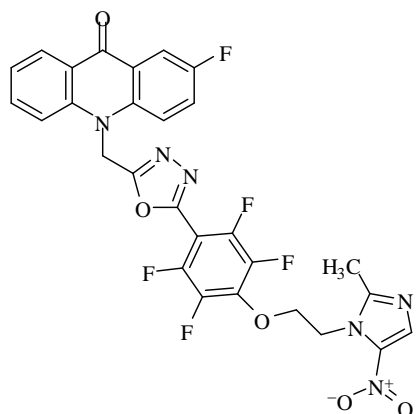
222. Филимонов Д. А., Поройков В. В. Прогноз спектра биологической активности органических соединений. // Рос. хим. ж. – 2006. – Т. L, №2. – С. 66-75.

223. Филимонов Д. А., Лагунин А. А., Глориозова Т. А., Рудик А. В., Дружиловский Д. С., Погодин П. В., Поройков В. В. Предсказание спектров биологической активности органических соединений с помощью веб-ресурса PASS ONLINE // Хим. гетероциклических соединений. – 2014. – № 3. – С. 483 – 499.

224. Institute of Biomedical Chemistry. URL:
<http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/>

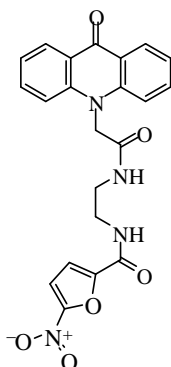
Приложение 1

Прогноз биологической активности для соединения **19c** в ПО PASS



Pa	Pi	Тип активности
0,622	0,005	Antiprotozoal
0,644	0,036	Antineoplastic
0,508	0,019	Chemosensitizer
0,355	0,006	Tyrosine-protein kinase receptor FLT3 inhibitor
0,350	0,014	Lipocortins synthesis antagonist
0,272	0,002	Antiprotozoal (Histomonas)
0,253	0,033	Growth stimulant
0,185	0,045	DNA directed RNA polymerase inhibitor
0,176	0,047	Antischistosomal
0,269	0,149	Antipruritic
0,203	0,097	Thiol protease inhibitor
0,131	0,048	Fibroblast growth factor 2 antagonist
0,163	0,083	GST M1-1 substrate
0,115	0,051	Vascular endothelial growth factor 3 antagonist
0,078	0,018	AMPA receptor agonist

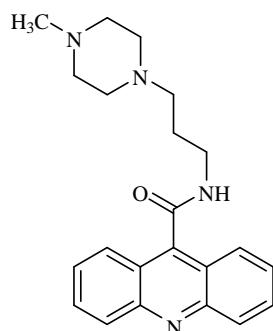
Приложение 2

Прогноз биологической активности для соединения **36** в в ПО PASS

Pa	Pi	Тип активности
0,665	0,006	Radiosensitizer
0,547	0,008	Antiprotozoal
0,494	0,005	Antineoplastic (pancreatic cancer)
0,448	0,005	Antischistosomal
0,469	0,081	Antineoplastic
0,353	0,054	Antimycobacterial
0,305	0,021	Amyloid beta precursor protein antagonist
0,284	0,012	HCV NS3-helicase inhibitor
0,309	0,038	Antineoplastic (lung cancer)
0,260	0,008	Colony stimulating factor antagonist
0,314	0,067	Prostate disorders treatment
0,221	0,008	Antiviral (Trachoma)
0,261	0,055	Antiprotozoal (Trichomonas)
0,204	0,003	Antiprotozoal (Histomonas)
0,277	0,085	Antituberculosic
0,218	0,040	Alkylator
0,304	0,151	Chemosensitizer
0,240	0,089	Antibacterial
0,205	0,054	Antineoplastic (melanoma)

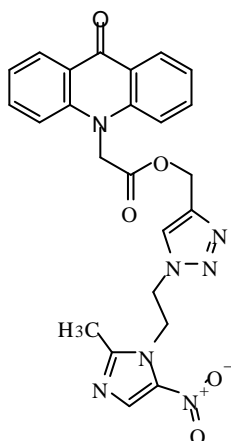
Приложение 3

Прогноз биологической активности для соединения **44** в в ПО PASS



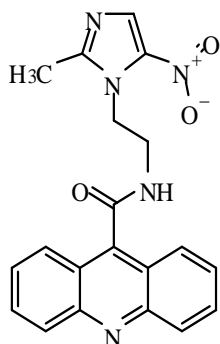
Pa	Pi	Тип активности
0,824	0,013	Antineurotic
0,814	0,028	Phobic disorders treatment
0,674	0,006	Choline-phosphate cytidyltransferase inhibitor
0,646	0,012	X-methyl-His dipeptidase inhibitor
0,636	0,005	Octopamine antagonist
0,627	0,004	Monoamine uptake inhibitor
0,589	0,004	Antinaupathic
0,612	0,061	Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor
0,592	0,044	Kidney function stimulant
0,552	0,028	Radiosensitizer
0,552	0,035	Oxygen scavenger
0,527	0,021	Sigma receptor agonist
0,613	0,112	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
0,533	0,040	Insulysin inhibitor
0,532	0,051	Gastrin inhibitor
0,499	0,050	Aldehyde oxidase inhibitor
0,491	0,054	5 Hydroxytryptamine release stimulant

Приложение 4

Прогноз биологической активности для соединения **84** в ПО PASS

Pa	Pi	Тип активности
0,682	0,004	Antiprotozoal
0,569	0,009	Chemosensitizer
0,554	0,013	Antimycobacterial
0,475	0,019	Antibacterial
0,519	0,066	Antineoplastic
0,368	0,008	Antiprotozoal (Trichomonas)
0,392	0,058	Interleukin 2 agonist
0,326	0,016	Growth stimulant
0,297	0,002	Antiprotozoal (Histomonas)
0,268	0,004	Transglutaminase 2 inhibitor
0,239	0,027	Antischistosomal
0,268	0,065	Antiinfertility, female
0,265	0,105	Antiprotozoal (Amoeba)
0,239	0,108	Interferon alpha agonist
0,275	0,157	Radiosensitizer
0,225	0,121	Antifungal
0,188	0,102	Antineoplastic (breast cancer)
0,135	0,056	Antibiotic
0,130	0,116	DNA directed RNA polymerase inhibitor

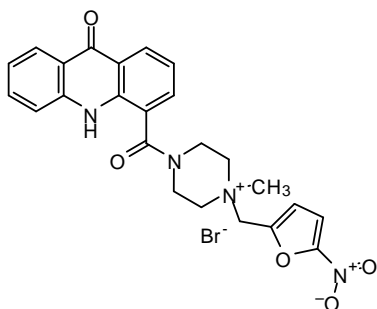
Приложение 5

Прогноз биологической активности для соединения **43** в в ПО PASS

Pa	Pi	Тип активности
0,769	0,004	Radiosensitizer
0,734	0,004	Antiprotozoal
0,722	0,004	Chemosensitizer
0,669	0,002	Antiprotozoal (Trichomonas)
0,618	0,004	Antiprotozoal (Amoeba)
0,533	0,005	Oxidizing agent
0,530	0,005	Growth stimulant
0,489	0,006	Antialcoholic
0,462	0,006	Anti-Helicobacter pylori
0,479	0,037	Platelet derived growth factor receptor kinase inhibitor
0,410	0,011	Alkylator
0,545	0,150	Phobic disorders treatment
0,413	0,024	Interferon alpha agonist
0,376	0,001	Antiprotozoal (Histomonas)

Приложение 6

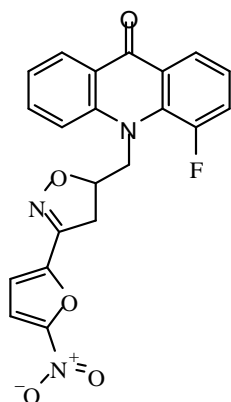
Прогноз биологической активности для соединения **48** в в ПО PASS



Pa	Pi	Тип активности
0,456	0,005	Topoisomerase II inhibitor
0,447	0,051	Polarisation stimulant
0,409	0,015	Antineoplastic (pancreatic cancer)
0,396	0,006	Antischistosomal
0,261	0,009	Catenin beta inhibitor
0,252	0,017	HCV NS3-helicase inhibitor
0,263	0,076	Antibacterial
0,189	0,011	Antiviral (Trachoma)
0,180	0,004	Antiprotozoal (Histomonas)
0,250	0,093	Raynaud's phenomenon treatment
0,299	0,190	Glyceryl-ether monooxygenase inhibitor
0,230	0,121	HIV attachment inhibitor
0,308	0,206	Acetylcholine neuromuscular blocking agent
0,202	0,103	Antiprotozoal
0,160	0,078	Amyloid beta precursor protein antagonist
0,119	0,039	Colony stimulating factor antagonist
0,150	0,072	Mcl-1 antagonist
0,165	0,096	Growth stimulant

Приложение 7

Прогноз биологической активности для соединения **111** в ПО PASS



Pa	Pi	Тип активности
0,457	0,021	Antibacterial
0,376	0,023	Antiprotozoal
0,359	0,050	Prostate disorders treatment
0,328	0,041	Antineoplastic (pancreatic cancer)
0,289	0,005	Antiviral (Trachoma)
0,285	0,018	Antischistosomal
0,259	0,021	Thrombolytic
0,208	0,036	GST M1-1 substrate
0,163	0,005	Antiprotozoal (Histomonas)
0,225	0,076	GST P substrate
0,202	0,069	Blasticidin-S deaminase inhibitor
0,200	0,070	Mucorpepsin inhibitor
0,211	0,095	Catenin beta inhibitor
0,156	0,041	HCV NS3-helicase inhibitor